

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-316987

(43)Date of publication of application : 31.10.2002

(51)Int.Cl.

C07D471/10  
 A61K 31/438  
 A61K 31/4747  
 A61K 31/537  
 A61K 31/5377  
 A61P 11/00  
 A61P 11/06  
 A61P 13/02  
 A61P 27/16  
 A61P 37/08  
 A61P 43/00  
 C07D413/06  
 C07D495/10  
 C07D498/10  
 // C07D401/14

(21)Application number : 2001-122866

(71)Applicant : SANKYO CO LTD

(22)Date of filing : 20.04.2001

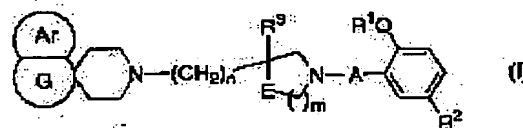
(72)Inventor : NISHI TAKEHIDE  
 TAKEMOTO TOSHIYASU  
 YAMAGUCHI TAKESHI

## (54) MEDICINE INCLUDING 2-ALKOXYBENZENE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide an excellent prophylactic and therapeutic agent for tachykinin-intervening diseases.

SOLUTION: The objective medicine contains as an active ingredient, a compound represented by the following general formula (I) (R1: an alkyl; R2: a nitrogen-containing 5-membered heteroaryl which may be substituted, a nitrogen-containing 5-membered heterocyclyl which may be substituted; R3: an aryl which may be substituted, a heteroaryl which may be substituted; A: CO, SO<sub>2</sub>; E: CH<sub>2</sub>, O, S; G: a cycloalkane ring which may be substituted, a cycloalkene ring which may be substituted; a saturated heterocyclic ring which may be substituted; Ar: an aryl ring which may be substituted, a heteroaryl ring which may be substituted; m: 1, 2; n: 2-4), a pharmacologically acceptable salt thereof, an ester thereof or the other derivatives.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than  
the examiner's decision of rejection or  
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision  
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2002-316987  
(P2002-316987A)

(43) 公開日 平成14年10月31日 (2002. 10. 31)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 471/10	1 0 1	C 0 7 D 471/10	1 0 1 4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/438		A 6 1 K 31/438	4 C 0 6 5
31/4747		31/4747	4 C 0 7 1
31/537		31/537	4 C 0 7 2
31/5377		31/5377	4 C 0 8 6
審査請求 未請求 請求項の数29 O L (全 42 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-122866(P2001-122866)

(22) 出願日 平成13年4月20日 (2001. 4. 20)

(71) 出願人 000001856

三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

(72) 発明者 西 剛秀

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72) 発明者 竹元 利泰

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(74) 代理人 100081400

弁理士 大野 彰夫 (外1名)

最終頁に続く

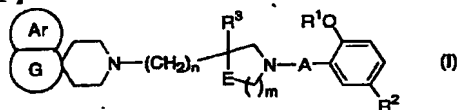
(54) 【発明の名称】 2-アルコキシベンゼン誘導体を含有する医薬

(57) 【要約】

【課題】優れた、タキキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤を提供する。

【解決手段】下記一般式 (I) の化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体を有効成分として含有する医薬：

【化1】

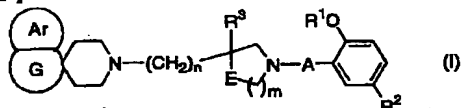


{R<sup>1</sup>: アルキル、 R<sup>2</sup>: 置換可含窒素5員ヘテロアリール、置換可含窒素5員ヘテロシクリル、 R<sup>3</sup>: 置換可アリール、置換可ヘテロアリール、 A: CO、SO<sub>2</sub>、 E: CH<sub>2</sub>、O、S、 G: 置換可シクロアルカン環、置換可シクロアルケン環、置換可飽和複素環、 Ar: 置換可アリール環、置換可ヘテロアリール環、m: 1、2、 n: 2~4。}。

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式 (I) を有する化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体を有効成分として含有する医薬組成物：

## 【化 1】



(式中、

$R^1$  は、低級アルキル基を示し、  
 $R^2$  は、窒素原子を少なくとも 1 個含有する 5 員ヘテロアリール基、置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 乃至 3 個置換された、窒素原子を少なくとも 1 個含有する 5 員ヘテロアリール基、窒素原子を少なくとも 1 個含有する 5 員ヘテロシクリル基、又は置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 乃至 3 個置換された、窒素原子を少なくとも 1 個含有する 5 員ヘテロシクリル基を示し、

$R^3$  は、アリール基、置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 乃至 3 個置換されたアリール基、ヘテロアリール基、又は置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 乃至 3 個置換されたヘテロアリール基を示し、

A は、カルボニル基又はスルホニル基を示し、

E は、メチレン基、酸素原子又は硫黄原子を示し、  
 環式基 G は、炭素数 5 乃至 8 個のシクロアルカン環、置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 又は 2 個置換された炭素数 5 乃至 8 個のシクロアルカン環、炭素数 5 乃至 8 個のシクロアルケン環、置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 又は 2 個置換された炭素数 5 乃至 8 個のシクロアルケン環、5 乃至 8 員環飽和複素環、又は置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 又は 2 個置換された 5 乃至 8 員環飽和複素環を示し、

環式基 Ar は、アリール環、ヘテロアリール環、置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 乃至 3 個置換されたアリール環又は置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 乃至 3 個置換されたヘテロアリール環を示す。m は、1 又は 2 を示し、n は、2 乃至 4 の整数を示す。}。

〔置換基群  $\alpha$ 〕 ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコシカルボニル基、カルボキシ基、水酸基、低級脂肪族アシル基、低級脂肪族アシルアミノ基、アミノ基、及び、シアノ基。

【請求項 2】 請求項 1 において、 $R^1$  が、メチル、エチル又は n-プロピルである組成物。

【請求項 3】 請求項 1 又は請求項 2 において、 $R^2$  が、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピロリジニル、又は置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 乃至 3 個置換されたイミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル若しくはピロリジニルである組成物。

【請求項 4】 請求項 1 又は請求項 2 において、R

$R^2$  が、1-イミダゾリル、2-トリアゾリル、1-テトラゾリル、2-テトラゾリル、1-ピロリジニル、又は置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 乃至 3 個置換された 1-イミダゾリル、2-トリアゾリル、1-テトラゾリル、2-テトラゾリル若しくは 1-ピロリジニルである組成物。

【請求項 5】 請求項 1 又は請求項 2 において、 $R^3$  が、1-テトラゾリルである組成物。

【請求項 6】 請求項 1 乃至請求項 5 から選択されるいずれか一項において、 $R^3$  が、置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 乃至 3 個置換されたアリール基、ヘテロアリール基、又は置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 乃至 3 個置換されたヘテロアリール基である組成物。

【請求項 7】 請求項 1 乃至請求項 5 から選択されるいずれか一項において、 $R^3$  が、置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 乃至 3 個置換されたアリール基である組成物。

【請求項 8】 請求項 1 乃至請求項 5 から選択されるいずれか一項において、 $R^3$  が、1 乃至 3 個のハロゲン原子で置換されたアリール基である組成物。

【請求項 9】 請求項 1 乃至請求項 8 から選択されるいずれか一項において、A が、カルボニルである組成物。

【請求項 10】 請求項 1 乃至請求項 9 から選択されるいずれか一項において、E が酸素原子であり、m が 2 である組成物。

【請求項 11】 請求項 1 乃至請求項 9 から選択されるいずれか一項において、E がメチレン基であり、m が 1 である組成物。

【請求項 12】 請求項 1 乃至請求項 9 から選択されるいずれか一項において、n が 2 又は 3 である組成物。

【請求項 13】 請求項 1 乃至請求項 12 から選択されるいずれか一項において、環式基 G が、炭素数 5 乃至 6 個のシクロアルカン環、置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 又は 2 個置換された炭素数 5 乃至 6 個のシクロアルカン環、5 乃至 6 員環飽和複素環、又は置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 又は 2 個置換された 5 乃至 6 員環飽和複素環である組成物。

【請求項 14】 請求項 1 乃至請求項 12 から選択されるいずれか一項において、環式基 G が、置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 又は 2 個置換された炭素数 5 乃至 6 個のシクロアルカン環、5 乃至 6 員環飽和複素環、又は置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 又は 2 個置換された 5 乃至 6 員環飽和複素環である組成物。

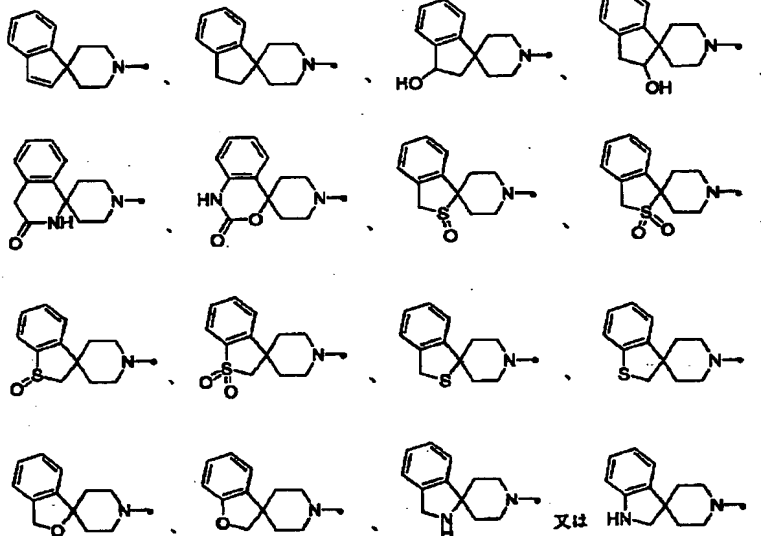
【請求項 15】 請求項 1 乃至請求項 12 から選択されるいずれか一項において、環式基 G が、1 又は 2 個の水酸基で置換された炭素数 5 乃至 6 個のシクロアルカン環、又は 5 乃至 6 員環飽和複素環である組成物。

【請求項 16】 請求項 1 乃至請求項 15 から選択されるいずれか一項において、環式基 Ar が、アリール環、ヘテロアリール環、又は置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 乃至 3 個置換されたアリール環である組成物。

【請求項 17】 請求項 1 乃至請求項 15 から選択されるいずれか一項において、環式基 Ar が、アリール環、又は置換基群 α から選択される基で 1 乃至 3 個置換されたアリール環である組成物。

【請求項 18】 請求項 1 乃至請求項 15 から選択されるいずれか一項において、環式基 Ar が、ベンゼン環、又は置換基群 α から選択される基で 1 乃至 3 個置換されたベンゼン環である組成物。

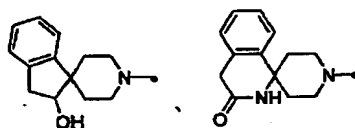
【請求項 19】 請求項 1 乃至請求項 15 から選択され\*



である組成物。

【請求項 20】 請求項 1 乃至請求項 15 から選択されるいずれか一項において、一般式 (I) 中の下記部分構造 (II) :

【化 4】



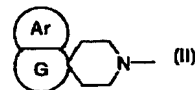
である組成物。

【請求項 21】 請求項 1 において、下記から選択される化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体を有効成分として含有する組成物:

・ 1- {2- [(3R) - (3, 4-ジクロロフェニル) -1- (2-メトキシ-5- (テトラゾール-1-イル) ベンゾイル) ピロリジン-3-イル] エチル} スピロ [(2S) -ヒドロキシ) インダン-1, 4'-ピペリジン]、  
 ・ 1- {2- [(3R) - (3, 4-ジクロロフェニル) -1- (2-メトキシ-5- (テトラゾール-1-イル) ベンゾイル) ピロリジン-3-イル] エチル} -3-オキソ-3, 4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1 (2H), 4'-ピペリジン]、

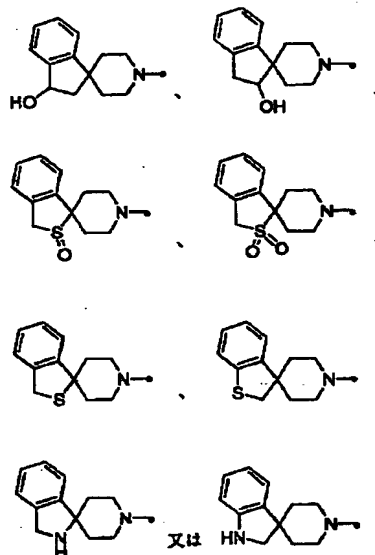
\* るいずれか一項において、一般式 (I) 中の下記部分構造 (II) :

【化 2】

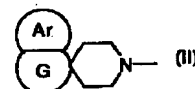


が、

【化 3】

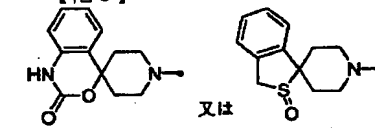


※



※

【化 5】



40

・ 1- {2- [(3R) - (3, 4-ジクロロフェニル) -1- (2-メトキシ-5- (テトラゾール-1-イル) ベンゾイル) ピロリジン-3-イル] エチル} スピロ [1, 4-ジヒドロベンゾ [d] [1, 3] オキサジン-2-オン-1, 4'-ピペリジン]、

・ 1- {2- [(3R) - (3, 4-ジクロロフェニル) -1- (2-メトキシ-5- (テトラゾール-1-イル) ベンゾイル) ピロリジン-3-イル] エチル} スピロ [ベンゾ [c] チオフェン-1 (3H), 4'-ピペリジン] - (2S) -オキシド、

・ 1- {2- [(2R) - (3, 4-ジクロロフェニル) -4- (2-メトキシ-5- (テトラゾール-1-イル) ベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル} スピロ [(2S) -ヒドロキシ) インダン-1, 4'-

50

ピペリジン]、

・1- {2- [(2R) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4- (2-メトキシ-5- (テトラゾール-1-イル) ベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル} - 3-オキソ-3, 4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1 (2H), 4'-ピペリジン]、

・1- {2- [(2R) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4- (2-メトキシ-5- (テトラゾール-1-イル) ベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル} スピロ [1, 4-ジヒドロベンゾ [d] [1, 3] オキサジーン-2-オン-1, 4'-ピペリジン]、及び

・1- {2- [(2R) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4- (2-メトキシ-5- (テトラゾール-1-イル) ベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル} スピロ [ベンゾ [c] チオフェン-1 (3H), 4'-ピペリジン] - (2S) -オキシド。

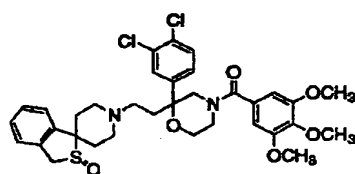
【請求項22】 タキキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤である、請求項1乃至請求項21より選択されるいずれか1項に記載の組成物。

【請求項23】 NK<sub>1</sub>受容体、NK<sub>2</sub>受容体及び/又はNK<sub>3</sub>受容体阻害剤である、請求項1乃至請求項21より選択されるいずれか1項に記載の組成物。

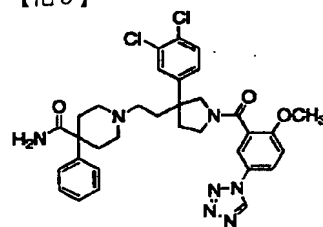
【請求項24】 呼吸器疾患の予防剤又は治療剤である、請求項1乃至請求項21より選択されるいずれか1項に記載の組成物。

【請求項25】 慢性閉塞性肺疾患の予防剤又は治療剤である、請求項1乃至請求項21より選択されるいずれか1項に記載の組成物。

\*



EP 776893



WO 98/27086

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、タキキニン拮抗作用を有する化合物について鋭意研究を重ねた結果、本願のアルコキシベンゼン誘導体がNK<sub>1</sub>受容体、NK<sub>2</sub>受容体及びNK<sub>3</sub>受容体の全てに対して強力な拮抗作用を示し、優れた経口吸収性を有し、更に、体内動態（特に、薬物代謝に対する安定性）が優れていることを見出して、本発明を完成した。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は、(1) 下記一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体を有効成分として含有する医薬に関する：

【0006】

\* 【請求項26】 喘息及び/又は気管支炎の予防剤又は治療剤である、請求項1乃至請求項21より選択されるいずれか1項に記載の組成物。

【請求項27】 アレルギー疾患の予防剤又は治療剤である、請求項1乃至請求項21より選択されるいずれか1項に記載の組成物。

【請求項28】 鼻炎の予防剤又は治療剤である、請求項1乃至請求項21より選択されるいずれか1項に記載の組成物。

【請求項29】 尿失禁の予防剤又は治療剤である、請求項1乃至請求項21より選択されるいずれか1項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、NK<sub>1</sub>受容体、NK<sub>2</sub>受容体及びNK<sub>3</sub>受容体に対して優れた拮抗作用を有する、アルコキシベンゼン誘導体に関する。

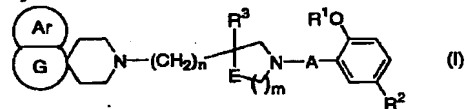
【0002】

【従来の技術】タキキニン拮抗作用を有する化合物としては、例えば、EP 776893及びWO 98/27086に、下記のような化合物が開示されているが、これらの化合物についてはNK<sub>1</sub>受容体及びNK<sub>2</sub>受容体に対する作用が開示されているにとどまり、NK<sub>1</sub>受容体、NK<sub>2</sub>受容体、及びNK<sub>3</sub>受容体に対して更に優れた拮抗作用を有し、更に経口吸収性が良く、体内動態のよい化合物の開発が望まれている。

【0003】

【化6】

【化7】



(I)

【0007】 {式中、R<sup>1</sup>は、低級アルキル基を示し、R<sup>2</sup>は、窒素原子を少なくとも1個含有する5員ヘテロアリール基、置換基群αから選択される基で1乃至3個置換された、窒素原子を少なくとも1個含有する5員ヘテロアリール基、又は置換基群αから選択される基で1乃至3個置換された、窒素原子を少なくとも1個含有する5員ヘテロシクリル基を示し、R<sup>3</sup>は、アリール基、置換基群αから選択される基で1乃至3個置換され

たアリール基、ヘテロアリール基、又は置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 乃至 3 個置換されたヘテロアリール基を示し、A は、カルボニル基又はスルホニル基を示し、E は、メチレン基、酸素原子又は硫黄原子を示し、環式基 G は、炭素数 5 乃至 8 個のシクロアルカン環、置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 又は 2 個置換された炭素数 5 乃至 8 個のシクロアルカン環、炭素数 5 乃至 8 個のシクロアルケン環、置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 又は 2 個置換された炭素数 5 乃至 8 個のシクロアルケン環、5 乃至 8 員環飽和複素環、又は置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 又は 2 個置換された 5 乃至 8 員環飽和複素環を示し、環式基 Ar は、アリール環、ヘテロアリール環、置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 乃至 3 個置換されたアリール環又は置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 乃至 3 個置換されたヘテロアリール環を示す。

【0008】m は、1 又は 2 を示し、n は、2 乃至 4 の整数を示す。}。

〔置換基群  $\alpha$ 〕ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコシカルボニル基、カルボキシ基、水酸基、低級脂肪族アシル基、低級脂肪族アシルアミノ基、アミノ基、及び、シ

【0009】上記において、好適な組成物としては、

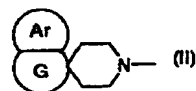
(2)  $R^1$  が、メチル、エチル又は  $n$ -プロピルである組成物、(3)  $R^2$  が、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピロリジニル、又は置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 乃至 3 個置換されたイミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル若しくはピロリジニルである組成物、(4)  $R^2$  が、1-イミダゾリル、2-トリアゾリル、1-テトラゾリル、2-テトラゾリル、1-ピロリジニル、又は置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 乃至 3 個置換された 1-イミダゾリル、2-トリアゾリル、1-テトラゾリル、2-テトラゾリル若しくは 1-ピロリジニルである組成物、(5)  $R^2$  が、1-テトラゾリルである組成物、(6)  $R^3$  が、置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 乃至 3 個置換されたアリール基、ヘテロアリール基、又は置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 乃至 3 個置換

されたヘテロアリール基である組成物、(7)  $R^3$  が、置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 乃至 3 個置換されたアリール基である組成物、(8)  $R^3$  が、1 乃至 3 個のハロゲン原子で置換されたアリール基である化合物、

(9) A が、カルボニルである組成物、(10) E が酸素原子であり、m が 2 である組成物、(11) E がメチレン基であり、m が 1 である組成物、(12) n が 2 又は 3 である組成物、(13) 環式基 G が、炭素数 5 乃至 6 個のシクロアルカン環、置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 又は 2 個置換された炭素数 5 乃至 6 個のシクロアルカン環、5 乃至 6 員環飽和複素環、又は置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 又は 2 個置換された 5 乃至 6 員環飽和複素環である組成物、(14) 環式基 G が、置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 又は 2 個置換された炭素数 5 乃至 6 個のシクロアルカン環、5 乃至 6 員環飽和複素環、又は置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 又は 2 個置換された 5 乃至 6 員環飽和複素環である組成物、(15) 環式基 G が、1 又は 2 個の水酸基で置換された炭素数 5 乃至 6 個のシクロアルカン環、又は 5 乃至 6 員環飽和複素環である組成物、(16) 環式基 Ar が、アリール環、ヘテロアリール環、又は置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 乃至 3 個置換されたアリール環である組成物、(17) 環式基 Ar が、アリール環、又は置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 乃至 3 個置換されたアリール環である組成物、(18) 環式基 Ar が、ベンゼン環、又は置換基群  $\alpha$  から選択される基で 1 乃至 3 個置換されたベンゼン環である組成物、(19) 一般式 (I) 中の下記部分構造 (I)

【0010】

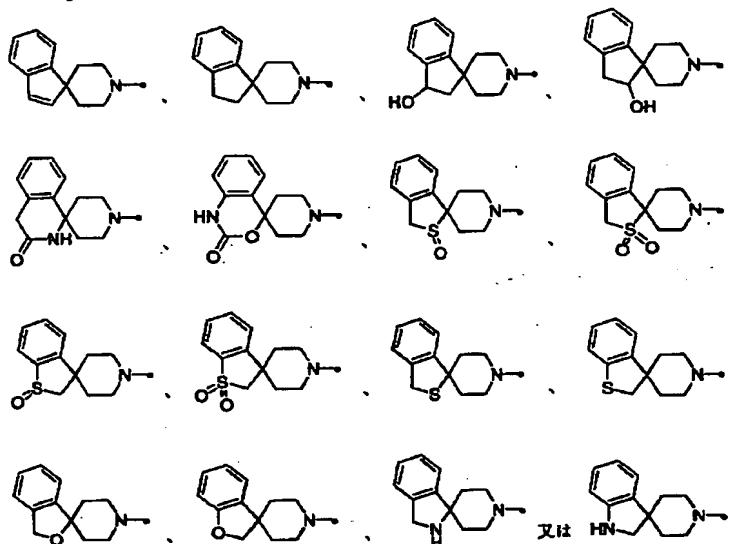
【化 8】



【0011】が、

【0012】

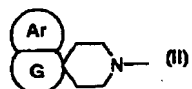
【化 9】



【0013】である組成物、又は(20)一般式(I)  
中の下記部分構造(II)：

【0014】

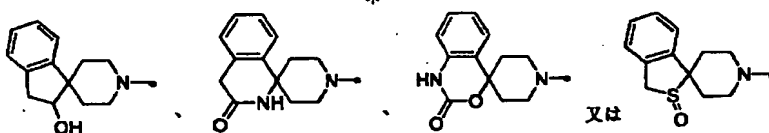
【化10】



\* 【0015】が、

【0016】

20 【化11】



【0017】である組成物をあげることができる。

【0018】更に好適な組成物としては、(21)下記  
から選択される化合物又はその薬理上許容される塩、エ  
ステル若しくはその他の誘導体を有効成分として含有す  
る組成物をあげることができる：

・1- {2- [(3R) - (3, 4-ジクロロフェニ  
ル) -1- (2-メトキシ-5- (テトラゾール-1-  
イル) ベンゾイル) ピロリジン-3-イル] エチル} ス  
スピロ [ ( (2S) -ヒドロキシ) インダン-1, 4'-  
ピペリジン]、・1- {2- [(3R) - (3, 4-ジ  
クロロフェニル) -1- (2-メトキシ-5- (テトラ  
ゾール-1-イル) ベンゾイル) ピロリジン-3-イル  
] エチル} -3-オキソ-3, 4-ジヒドロスピロ  
[イソキノリン-1 (2H), 4'-ピペリジン]、  
・1- {2- [(3R) - (3, 4-ジクロロフェニ  
ル) -1- (2-メトキシ-5- (テトラゾール-1-  
イル) ベンゾイル) ピロリジン-3-イル] エチル} ス  
スピロ [1, 4-ジヒドロベンゾ [d] [1, 3] オキサ  
ジン-2-オン-1, 4'-ピペリジン]、  
・1- {2- [(3R) - (3, 4-ジクロロフェニ  
ル) -1- (2-メトキシ-5- (テトラゾール-1-

30 イル) ベンゾイル) ピロリジン-3-イル] エチル} ス  
スピロ [ベンゾ [c] チオフェン-1 (3H), 4'-  
ピペリジン] - (2S) -オキソド、  
・1- {2- [(2R) - (3, 4-ジクロロフェニ  
ル) -4- (2-メトキシ-5- (テトラゾール-1-  
イル) ベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル} ス  
スピロ [ ( (2S) -ヒドロキシ) インダン-1, 4'-  
ピペリジン]、  
・1- {2- [(2R) - (3, 4-ジクロロフェニ  
ル) -4- (2-メトキシ-5- (テトラゾール-1-  
イル) ベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル} -  
3-オキソ-3, 4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-  
1 (2H), 4'-ピペリジン]、  
・1- {2- [(2R) - (3, 4-ジクロロフェニ  
ル) -4- (2-メトキシ-5- (テトラゾール-1-  
イル) ベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル} ス  
スピロ [1, 4-ジヒドロベンゾ [d] [1, 3] オキサ  
ジン-2-オン-1, 4'-ピペリジン]、及び  
・1- {2- [(2R) - (3, 4-ジクロロフェニ  
ル) -4- (2-メトキシ-5- (テトラゾール-1-  
イル) ベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル} ス  
50



ピロ[ベンゾ[c]チオフェン-1(3H), 4'-ペリジン]-(2S)-オキシド。

また、本発明の新規な医薬は、上記(1)乃至(21)から選択されるいずれかに記載の組成物は、タキキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤として；或いは、NK<sub>1</sub>受容体、NK<sub>2</sub>受容体及び/又はNK<sub>3</sub>受容体阻害剤として用いることができる。特に、これらの組成物は、呼吸器疾患（例えば、慢性閉塞性肺疾患、喘息及び/又は気管支炎）；アレルギー疾患（例えば、鼻炎）；及び尿失禁の予防剤又は治療剤として用いることができる。上記一般式(1)において、R<sup>1</sup>及び「置換基群α」の定義における「低級アルキル基」とは、炭素数1乃至6個の直鎖若しくは分枝鎖アルキルを示し、そのような基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル及び2-エチルブチルを挙げることができる。好適には、炭素数1乃至4個のアルキル基であり、より更に好適には、メチル、エチル又はプロピルであり、特に好適には、メチル又はエチルであり、最も好適にはメチルである。

【0019】R<sup>2</sup>の定義における、「窒素原子を少なくとも1個含有する5員ヘテロアリアル基」、及び「置換基群αから選択される基で1乃至3個置換された、窒素原子を少なくとも1個含有する5員ヘテロアリアル基」の「窒素原子を少なくとも1個含有する5員ヘテロアリアル基」とは、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリルのような窒素原子を1乃至4個含む5員芳香族複素環基を示し、好適には、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリルのようなヘテロ原子として窒素原子のみを含有する5員芳香族複素環基である。更に好適には、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリルであり、より更に好適には、1-イミダゾリル、2-トリアゾリル、1-テトラゾリル、2-テトラゾリルであり、最も好適には、1-テトラゾリルである。

【0020】R<sup>2</sup>の定義における、「窒素原子を少なくとも1個含有する5員ヘテロシクリル基」、及び「置換基群αから選択される基で1乃至3個置換された、窒素原子を少なくとも1個含有する5員ヘテロシクリル基」の「窒素原子を少なくとも1個含有する5員ヘテロシクリル基」とは、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニルのような、窒素原子を1乃至3個含む5員非芳香族複

素環基を示す。好適には、1-ピロリジニル、1-ピロリニル、1-イミダゾリジニル、1-イミダゾリニル、1-ピラゾリジニル、1-ピラゾリニルであり、更に好適には、1-ピロリジニル、1-ピロリニル、1-イミダゾリニル、1-ピラゾリニルであり、最も好適には、1-ピロリジニルである。

【0021】R<sup>3</sup>の定義における、「アリアル基」、及び「置換基群αから選択される基で1乃至3個置換されたアリアル基」の「アリアル基」とは、例えば、フェニル、ナフチル、フェナンスリル、アントラセニルのような炭素数6乃至14個の芳香族炭化水素基を示し、好適には、フェニル又はナフチルであり、最適にはフェニルである。

【0022】尚、上記「アリアル基」は、炭素数3乃至10個のシクロアルキル基と縮環していてもよく、そのような基としては、例えば、5-インダニルなどを挙げることができる。

【0023】R<sup>3</sup>の定義における、「ヘテロアリアル基」、及び「置換基群αから選択される基で1乃至3個置換されたヘテロアリアル基」の「ヘテロアリアル基」とは、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような、硫黄原子、酸素原子及び/又は窒素原子を1乃至4個含む5乃至7員芳香族複素環基を示し、好適には、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル又はピラジニルである。

【0024】尚、上記「ヘテロアリアル基」は、他の環式基と縮環していてもよく、そのような基としては、例えば、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、イソキノリル、キノリルなどを挙げることができる。

【0025】環式基Gの定義における、「炭素数5乃至8個のシクロアルカン環」、及び「置換基群αから選択される基で1又は2個置換された炭素数5乃至8個のシクロアルカン環」の「炭素数5乃至8個のシクロアルカン環」としては、例えば、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環を挙げることができる。好適には、「炭素数5乃至6個のシクロアルカン環」であり、更に好適には、シクロペンタン環である。

【0026】上記「置換基群αから選択される基で1又は2個置換された炭素数5乃至8個のシクロアルカン環」において、好適には、「1又は2個の硫酸基で置換された炭素数5乃至8個のシクロアルカン環」である。

【0027】環式基Gの定義における、「炭素数5乃至8個のシクロアルケン環」、及び「置換基群αから選択

10

20

30

40

50

される基で1又は2個置換された炭素数5乃至8個のシクロアルケン環」の「炭素数5乃至8個のシクロアルケン環」としては、例えば、シクロペンテン環、シクロヘキセン環、シクロヘプテン環、シクロオクテン環を挙げることができる。好適には、「炭素数5乃至6個のシクロアルケン環」であり、更に好適には、シクロペンテン環である。

【0028】環式基Gの定義における、「5乃至8員環飽和複素環」、及び「置換基群αから選択される基で1又は2個置換された5乃至8員環飽和複素環」の「5乃至8員環飽和複素環」とは、硫黄原子、酸素原子又は/及び窒素原子を1乃至3個含む5乃至8員飽和複素環

(該環が硫黄原子を含有する場合、その硫黄原子は、スルホキシド又はスルホンであってもよい。)であり、好適には、硫黄原子、酸素原子又は/及び窒素原子を1乃至3個含む5乃至6員飽和複素環であり、最も好適には、硫黄原子、酸素原子又は/及び窒素原子を1乃至2個含む5員飽和複素環である。このような環としては、例えば、イミダゾリジン環、オキサゾリジン環、ピロリジン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロチオフェン環、テトラヒドロチオフェン-S-オキシド環、テトラヒドロチオフェン-S、S-ジオキシド環及びピペリジン環のような環を挙げることができる。

【0029】尚、上記「5乃至8員環飽和複素環」の炭素原子は、オキシ基及び/又はチオキシ基を有していてもよく、そのような基の例としては、例えば、2-オキソピペリジン環、2-オキソ-2, 4, 5, 6-テトラヒドロオキサジン環などを挙げることができる。

【0030】環式基Arの定義における、「アリール環」、及び「置換基群αから選択される基で1乃至3個置換されたアリール環」の「アリール環」とは、ベンゼン環、ナフタレン環、フェナンスレン環、アントラセニル環のような炭素数6乃至14個の芳香族炭化水素環を\*

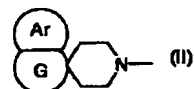
\* 示し、好適にはベンゼン環を示す。

【0031】環式基Arの定義における、「ヘテロアリール環」、及び「置換基群αから選択される基で1乃至3個置換されたヘテロアリール環」の「ヘテロアリール環」とは、硫黄原子、酸素原子又は/及び窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員芳香族複素環を示し、例えば、フラン環、チオフェン環、ピロール環、アゼピン環、ピラゾール環、イミダゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、1, 2, 3-オキサジアゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、チアジアゾール環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環のような環を挙げることができる。好適には、窒素原子を少なくとも1個含む、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよい5乃至7員芳香族複素環基を示し、例えば、ピロール環、アゼピン環、ピラゾール環、イミダゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、1, 2, 3-オキサジアゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、チアジアゾール環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環のような基を挙げることができる。更に好適には、ピリジン環、イミダゾール環、オキサゾール環、ピラジン環及びチアゾール環である。

【0032】下記一般式(II)：

【0033】

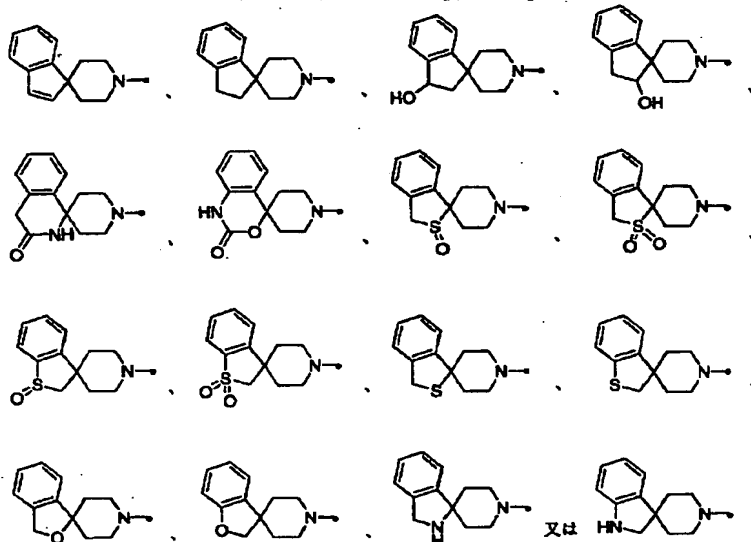
【化12】



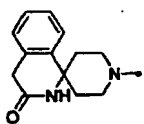
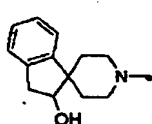
【0034】(式中、環式基G及び環式基Arは前記と同意義を示す。)を有する基の具体例としては、好適には、

【0035】

【化13】

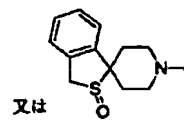
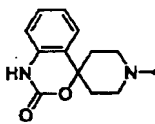


【0036】を挙げることができ、更に好適には、  
【0037】



\*

\* 【化14】



又は

【0038】を挙げることができる。

【0039】〔置換基群 $\alpha$ 〕の定義における「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を示す。好適には、フッ素原子及び塩素原子である。

【0040】〔置換基群 $\alpha$ 〕の定義における「ハロゲン低級アルキル基」とは、前記「低級アルキル基」の1個若しくは2個以上の水素原子が前記「ハロゲン原子」で置換された基を示す。好適には炭素数1乃至4個のハロゲンアルキル基であり、更に好適には、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2-ブロモエチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジブロモエチルであり、より更に好適には、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチルであり、最も好適には、トリフルオロメチルである。

【0041】〔置換基群 $\alpha$ 〕の定義における「低級アルコキシ基」とは、前記「低級アルキル基」に酸素原子が結合した基を示し、好適には、炭素数1乃至4個の直鎖若しくは分枝鎖アルコキシ基であり、更に好適には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシであり、より更に好適にはメトキシ、エトキシ、プロポキシであり、最も好適には、メトキシ基である。

【0042】〔置換基群 $\alpha$ 〕の定義における「低級アルコキシカルボニル基」とは、前記「低級アルコキシ基」にカルボニルが結合した基を示し、そのような基としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルなどを挙げることができる。好適には、炭素数2乃至5個のアルコキシカルボニル基であり、更に好適には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル又はプロポキシカルボニルである。

【0043】〔置換基群 $\alpha$ 〕の定義における「低級脂肪族アシル基」、及び「低級脂肪族アシルアミノ基」の「低級脂肪族アシル基」とは、炭素数1乃至7個の脂肪族アシル基を示し、そのような基としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピパロイル及びイソバレルリルを挙げることができる。好適には、アセチル又はプロピオニルである。

【0044】「その薬理上許容される塩」とは、本発明の化合物(I)は、アミノ基及び／又はイミノ基のような塩基性の部分構造を有する場合には酸と反応させることにより、又、カルボキシ基のような酸性の部分構造を有する場合には塩基と反応させることにより、塩にすることができるので、その塩を示す。

【0045】塩基性の部分構造に基づく塩としては、好適には、弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

【0046】一方、酸性の部分構造に基づく塩としては、好適には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、t-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジリエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジェタノールアミン塩、N-ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

【0047】本発明の一般式(I)を有する化合物は、大気中に放置したり、又は、再結晶をすることにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明に包含される。

【0048】「エステル若しくはその他の誘導体」とは、本発明の化合物が有する官能基(例えば、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、イミノ基など)を常法にした

がって、保護基などで修飾することによって得られる化合物であって、生体に投与することによって、本発明の化合物(1)に変換される誘導体を示す。そのような誘導体か否かは、その化合物をラットやマウスのような実験動物に静脈内若しくは経口投与し、その後の動物の体液を調べ、本発明の化合物(1)又はその薬理上許容される塩を検出できることにより決定できる。

【0049】即ち、「エステル若しくはその他の誘導体」とは、本発明の化合物が有する官能基(例えば、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、イミノ基など)が「一般的保護基」又は「生体内で加水分解のような生物学的な方法により開裂し得る保護基」によって修飾されている化合物をいう。

【0050】「一般的保護基」とは、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により開裂し得る保護基をいう。

【0051】「水酸基のエステル若しくはその他の誘導体」に斯かる「一般的保護基」としては、好適には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3-メチルノナノイル、8-メチルノナノイル、3-エチルオクタノイル、3, 7-ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、1-メチルペンタデカノイル、14-メチルペンタデカノイル、13, 13-ジメチルテトラデカノイル、ヘプタデカノイル、15-メチルヘキサデカノイル、オクタデカノイル、1-メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル、アイコサノイル、ヘナイコサノイルのようなアルカノイル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン化アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシアルキルカルボニル基、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の「脂肪族アシル基」(好適には、炭素数1乃至6個の低級脂肪族アシル基である。);ベンゾイル、 $\alpha$ -ナフトイル、 $\beta$ -ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-プロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲン化アリールカルボニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の「芳香族アシル基」;前記「低級アルコキシカルボニル基」、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又はトリ低級アルキルシリル基で置換された「低級アルコキシカルボニル基」;テトラヒドロピラン-2-イル、3-プロモテトラヒドロピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロチオピラン-4-イルのような「テトラヒドロピラン又はテトラヒドロチオピラニル基」;テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロチオフラン-2-イルのような「テトラヒドロフラン又はテトラヒドロチオフランニル基」;トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-*t*-ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリ低級アルキルシリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような1乃至2個のアリール基で置換されたトリ低級アルキルシリル基等の「シリル基」;メトキシメチル、1, 1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、*t*-ブトキシメチルのような低級アルコキシメチル基、2-メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシメチル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのようなハロゲン低級アルコキシメチル等の「アルコキシメチル基」;1-エトキシエチル、1-(イソプロポキシ)エチルのような低級アルコキシ化エチル基、2, 2, 2-トリクロロエチルのようなハロゲン化エチル基等の「置換エチル基」;ベンジル、 $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 $\alpha$ -ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-プロモベンジル、4-シアノベンジルのような低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基等の「アラルキル基」;ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」;ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような、1乃至2個の低級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよい「アラルキルオキシカルボニル

基」、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又はトリ低級アルキルシリル基で置換された「低級アルコキシカルボニル基」等の「アルコキシカルボニル基」;テトラヒドロピラン-2-イル、3-プロモテトラヒドロピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロチオピラン-4-イルのような「テトラヒドロピラン又はテトラヒドロチオピラニル基」;テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロチオフラン-2-イルのような「テトラヒドロフラン又はテトラヒドロチオフランニル基」;トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-*t*-ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリ低級アルキルシリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような1乃至2個のアリール基で置換されたトリ低級アルキルシリル基等の「シリル基」;メトキシメチル、1, 1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、*t*-ブトキシメチルのような低級アルコキシメチル基、2-メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシメチル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのようなハロゲン低級アルコキシメチル等の「アルコキシメチル基」;1-エトキシエチル、1-(イソプロポキシ)エチルのような低級アルコキシ化エチル基、2, 2, 2-トリクロロエチルのようなハロゲン化エチル基等の「置換エチル基」;ベンジル、 $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 $\alpha$ -ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-プロモベンジル、4-シアノベンジルのような低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基等の「アラルキル基」;ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」;ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような、1乃至2個の低級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよい「アラルキルオキシカルボニル

基」を挙げることができる。

【0052】「カルボキシ基のエステル若しくはその他の誘導体」に斯かる「一般的保護基」としては、好適には、前記「低級アルキル基」；エチニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、1-メチル-1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-エチル-2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、1-メチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-エチル-2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、2-メチル-3-ブテニル、1-エチル-3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、1-メチル-2-ペンテニル、2-メチル-2-ペンテニル、3-ペンテニル、1-メチル-3-ペンテニル、2-メチル-3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-4-ペンテニル、2-メチル-4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルのような低級アルケニル基；エチニル、2-プロピニル、1-メチル-2-プロピニル、2-ブチニル、1-メチル-2-ブチニル、1-エチル-2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-3-ブチニル、2-メチル-3-ブチニル、1-エチル-3-ブチニル、2-ペンチニル、1-メチル-2-ペンチニル、3-ペンチニル、1-メチル-3-ペンチニル、2-メチル-3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-メチル-4-ペンチニル、2-メチル-4-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルのような低級アルキニル基；前記「ハロゲン低級アルキル」；2-ヒドロキシエチル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3, 4-ジヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチルのようなヒドロキシ「低級アルキル基」；アセチルメチルのような「低級脂肪族アシル」-「低級アルキル基」；前記「アラルキル基」；前記「シリル基」を挙げることができる。

【0053】「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」とは、人体内で加水分解等の生物学的方法により開裂し、フリーの酸又はその塩を生成する保護基をいい、そのような誘導体か否かは、ラットやマウスのような実験動物に静脈注射により投与し、その後の動物の体液を調べ、元となる化合物又はその薬理学的に許容される塩を検出できることにより決定でき、「水酸基のエステル若しくはその他の誘導体」に斯かる「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」としては、好適には、ホルミルオキシメチル、アセトキシメチル、ジメチルアミノアセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、バレリルオキシメチル、イソバレリルオキシメチル、ヘキサノイルオキシメチル、1-ホルミルオキシエチル、1-アセトキシエチ

ル、1-プロピオニルオキシエチル、1-ブチルオキシエチル、1-ピバロイルオキシエチル、1-バレリルオキシエチル、1-イソバレリルオキシエチル、1-ヘキサノイルオキシエチル、1-ホルミルオキシプロピル、1-アセトキシプロピル、1-プロピオニルオキシプロピル、1-ブチルオキシプロピル、1-ピバロイルオキシプロピル、1-バレリルオキシプロピル、1-イソバレリルオキシプロピル、1-ヘキサノイルオキシプロピル、1-アセトキシブチル、1-プロピオニルオキシブチル、1-ブチルオキシブチル、1-ピバロイルオキシブチル、1-アセトキシペンチル、1-プロピオニルオキシペンチル、1-ブチルオキシペンチル、1-ピバロイルオキシペンチル、1-ピバロイルオキシヘキシルのような1-（「低級脂肪族アシル」オキシ）「低級アルキル基」、シクロペンチルカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルカルボニルオキシメチル、1-シクロペンチルカルボニルオキシエチル、1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル、1-シクロペンチルカルボニルオキシプロピル、1-シクロヘキシルカルボニルオキシプロピル、1-シクロペンチルカルボニルオキシブチル、1-シクロヘキシルカルボニルオキシブチルのような1-（「シクロアルキル」カルボニルオキシ）「低級アルキル基」、ベンゾイルオキシメチルのような1-（「芳香族アシル」オキシ）「低級アルキル基」等の1-（アシルオキシ）「低級アルキル基」；メトキシカルボニルオキシメチル、エトキシカルボニルオキシメチル、プロポキシカルボニルオキシメチル、イソプロポキシカルボニルオキシメチル、ブトキシカルボニルオキシメチル、イソブトキシカルボニルオキシメチル、ペンチルオキシカルボニルオキシメチル、ヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ（シクロヘキシル）メチル、1-（メトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（エトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（プロポキシカルボニルオキシ）エチル、1-（イソプロポキシカルボニルオキシ）エチル、1-（ブトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（イソブトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（ペンチルオキシカルボニルオキシ）エチル、1-（ヘキシルオキシカルボニルオキシ）エチル、1-（シクロペンチルオキシカルボニルオキシ）エチル、1-（シクロペンチルオキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（シクロペンチルオキシカルボニルオキシ）ブチル、1-（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）ブチル、1-（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）エチル、1-（エトキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（メトキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（エトキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（プロポキシカルボニルオキシ）プロピ

ル、1- (イソプロポキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (ブトキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (イソブトキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (ペンチルオキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (ヘキシルオキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (メトキシカルボニルオキシ) ブチル、1- (エトキシカルボニルオキシ) ブチル、1- (プロポキシカルボニルオキシ) ブチル、1- (イソプロポキシカルボニルオキシ) ブチル、1- (ブトキシカルボニルオキシ) ブチル、1- (イソブトキシカルボニルオキシ) ブチル、1- (メトキシカルボニルオキシ) ペンチル、1- (エトキシカルボニルオキシ) ペンチル、1- (メトキシカルボニルオキシ) ヘキシル、1- (エトキシカルボニルオキシ) ヘキシルのような (低級アルコキシカルボニルオキシ) アルキル基; (5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル、[5- (4-メチルフエニル) -2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル] メチル、[5- (4-メトキシフェニル) -2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル] メチル、[5- (4-フルオロフェニル) -2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル] メチル、[5- (4-クロロフェニル) -2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル] メチル、(2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル、(5-エチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル、(5-プロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル、(5-イソプロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル、(5-ブチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチルのようなオキシジオキソレニルメチル基; 等の「カルボニルオキシアルキル基」: フタリジル、ジメチルフタリジル、ジメトキシフタリジルのような「フタリジル基」: 前記「低級脂肪族アシル基」: 前記「芳香族アシル基」: 「コハク酸のハーフエステル塩残基」: 「隣酸エステル塩残基」: 「アミノ酸等のエステル形成残基」: カルバモイル基: 1乃至2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基: 及び、ピバロイルオキシメチルオキシカルボニルのような「1- (アシルオキシ) アルキルオキシカルボニル基」を挙げることができ、好適には、「カルボニルオキシアルキル基」である。

【0054】一方、「カルボキシ基のエステル若しくはその他の誘導体」に斯かる「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」としては、好適には、メトキシエチル、1-エトキシエチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1- (イソプロポキシ) エチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、1, 1-ジメチル-1-メトキシエチル、エトキシメチル、n-プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、n-ブトキシメチル、t-ブトキシメチルのような低級アルコキ

シ低級アルキル基、2-メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシ低級アルキル基、フェノキシメチルのような「アリール」オキシ「低級アルキル基」、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス (2-クロロエトキシ) メチルのようなハロゲン化低級アルコキシ低級アルキル基等の「アルコキシ低級アルキル基」; メトキシカルボニルメチルのような「低級アルコキシ」カルボニル「低級アルキル基」; シアノメチル、2-シアノエチルのような「シアノ」低級アルキル基; メチルチオメチル、エチルチオメチルのような「低級アルキル」チオメチル基; フェニルチオメチル、ナフチルチオメチルのような「アリール」チオメチル基; 2-メタンスルホニルエチル、2-トリフルオロメタンスルホニルエチルのような「ハロゲンで置換されていてもよい」低級アルキル「スルホニル」低級アルキル基; 2-ベンゼンスルホニルエチル、2-トリエンズルホニルエチルのような「アリール」スルホニル「低級アルキル基」; 前記「1- (アシルオキシ) 低級アルキル基」; 前記「フタリジル基」; 前記「アリール基」; 前記「低級アルキル基」; カルボキシメチルのような「カルボキシアルキル基」; 及びフェニアラニンのような「アミノ酸のアミド形成残基」を挙げることができる。本発明の化合物 (I) がアミノ基及び/又はイミノ基を有する場合、「エステル若しくはその他の誘導体」は、例えば、アミノ基又はイミノ基が「一般的保護基」で保護された化合物を挙げることができる。

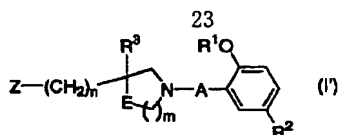
【0055】アミノ基又はイミノ基の「一般的保護基」とは、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により解裂し得る「反応における保護基」を示し、例えば、前記「低級脂肪族アシル基」; 前記「芳香族アシル基」; 前記「低級アルコキシカルボニル基」; 前記「アルケニルオキシカルボニル基」; 前記「アラールキルオキシカルボニル基」; 又は前記「シリル基」を挙げることができ、好適には、低級アルコキシカルボニル基であり、更に好適には、tert-ブトキシカルボニルである。

【0056】本発明の一般式 (I) を有する化合物は、その分子内に不斉炭素原子が存在するので、種々の異性体 (例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー) が存在し得るが、本発明はこれらの異性体およびこれらの異性体の任意の割合の混合物をもすべて含むものである。

【0057】本発明の一般式 (I) を有する化合物の具体例としては、例えば、下記表1に記載の化合物を挙げることができる。

【0058】

【化15】



\* 【0059】

【表1】

\*

表1

化合物 番 号	Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A	E	m	n
1	置1	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
2	置2	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
3	置3	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
4	置4	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
5	置5	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
6	置6	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
7	置7	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
8	置8	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
9	置9	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
10	置10	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
11	置11	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
12	置12	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
13	置13	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
14	置14	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
15	置15	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
16	置16	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
17	置1	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
18	置2	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
19	置3	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
20	置4	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
12	置5	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
22	置6	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
23	置7	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
24	置8	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
25	置9	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
26	置10	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
27	置11	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
28	置12	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
29	置13	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
30	置14	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
31	置15	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
32	置16	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
33	置1	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
34	置2	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
35	置3	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
36	置4	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
37	置5	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
38	置6	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
39	置7	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
40	置8	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
41	置9	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2

	25						26	
42	置10	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
43	置11	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
44	置12	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
45	置13	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
46	置14	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
47	置15	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
48	置16	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
49	置1	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
50	置2	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
51	置3	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
52	置4	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
53	置5	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
54	置6	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
55	置7	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
56	置8	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
57	置9	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
58	置10	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
59	置11	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
60	置12	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
61	置13	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
62	置14	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
63	置15	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
64	置16	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
65	置4	Me	2-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
66	置5	Me	2-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
67	置6	Me	2-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
68	置7	Me	2-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
69	置4	Me	2-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
70	置5	Me	2-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
71	置6	Me	2-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
72	置7	Me	2-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
73	置4	Me	2-Tez	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
74	置5	Me	2-Tez	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
75	置6	Me	2-Tez	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
76	置7	Me	2-Tez	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
77	置4	Me	2-Tez	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
78	置5	Me	2-Tez	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
79	置6	Me	2-Tez	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
80	置7	Me	2-Tez	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
81	置4	Me	2-Trz	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
82	置5	Me	2-Trz	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
83	置6	Me	2-Trz	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
84	置7	Me	2-Trz	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
85	置4	Me	2-Trz	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
86	置5	Me	2-Trz	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
87	置6	Me	2-Trz	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
88	置7	Me	2-Trz	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
89	置4	Me	2-Trz	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
90	置5	Me	2-Trz	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
91	置6	Me	2-Trz	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2



27							28	
92	置7	Me	2-Trz	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
93	置4	Me	2-Trz	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
94	置5	Me	2-Trz	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
95	置6	Me	2-Trz	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
96	置7	Me	2-Trz	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
95	置4	Me	2-Imd	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
96	置5	Me	2-Imd	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
97	置6	Me	2-Imd	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
100	置7	Me	2-Imd	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
101	置4	Me	2-Imd	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
102	置5	Me	2-Imd	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
103	置6	Me	2-Imd	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
104	置7	Me	2-Imd	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
105	置4	Me	2-Imd	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
106	置5	Me	2-Imd	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
107	置6	Me	2-Imd	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
108	置7	Me	2-Imd	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
109	置4	Me	2-Imd	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
110	置5	Me	2-Imd	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
111	置6	Me	2-Imd	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
112	置7	Me	2-Imd	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
113	置4	Me	1-Pyd	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
114	置5	Me	1-Pyd	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
115	置6	Me	1-Pyd	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
116	置7	Me	1-Pyd	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
117	置4	Me	1-Pyd	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
118	置5	Me	1-Pyd	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
119	置6	Me	1-Pyd	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
120	置7	Me	1-Pyd	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
121	置4	Me	1-Pyd	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
122	置5	Me	1-Pyd	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
123	置6	Me	1-Pyd	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
124	置7	Me	1-Pyd	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
125	置4	Me	1-Pyd	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
126	置5	Me	1-Pyd	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
127	置6	Me	1-Pyd	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
128	置7	Me	1-Pyd	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	2
129	置4	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
130	置5	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
131	置6	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
132	置7	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
133	置4	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
134	置5	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
135	置6	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
136	置7	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
137	置4	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
138	置5	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
139	置6	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
140	置7	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
141	置4	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3

29

30

142	置5	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
143	置6	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
144	置7	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
145	置4	Me	2-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
146	置5	Me	2-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
147	置6	Me	2-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
148	置7	Me	2-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
149	置4	Me	2-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
150	置5	Me	2-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
151	置6	Me	2-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
152	置7	Me	2-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
153	置4	Me	2-Tez	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
154	置5	Me	2-Tez	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
155	置6	Me	2-Tez	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
156	置7	Me	2-Tez	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
157	置4	Me	2-Tez	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
158	置5	Me	2-Tez	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
159	置6	Me	2-Tez	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
160	置7	Me	2-Tez	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
161	置4	Me	2-Trz	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
162	置5	Me	2-Trz	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
163	置6	Me	2-Trz	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
164	置7	Me	2-Trz	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
165	置4	Me	2-Trz	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
166	置5	Me	2-Trz	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
167	置6	Me	2-Trz	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
168	置7	Me	2-Trz	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
169	置4	Me	2-Trz	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
170	置5	Me	2-Trz	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
171	置6	Me	2-Trz	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
172	置7	Me	2-Trz	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
173	置4	Me	2-Trz	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
174	置5	Me	2-Trz	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
175	置6	Me	2-Trz	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
176	置7	Me	2-Trz	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
177	置4	Me	2-Imd	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
178	置5	Me	2-Imd	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
179	置6	Me	2-Imd	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
180	置7	Me	2-Imd	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
181	置4	Me	2-Imd	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
182	置5	Me	2-Imd	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
183	置6	Me	2-Imd	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
184	置7	Me	2-Imd	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
185	置4	Me	2-Imd	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
186	置5	Me	2-Imd	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
187	置6	Me	2-Imd	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
188	置7	Me	2-Imd	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
189	置4	Me	2-Imd	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
190	置5	Me	2-Imd	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
191	置6	Me	2-Imd	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3

31

32

192	置7	Me	2-Imd	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
193	置4	Me	1-Pyd	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
194	置5	Me	1-Pyd	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
195	置6	Me	1-Pyd	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
196	置7	Me	1-Pyd	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
197	置4	Me	1-Pyd	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
198	置5	Me	1-Pyd	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
199	置6	Me	1-Pyd	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
200	置7	Me	1-Pyd	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
201	置4	Me	1-Pyd	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
202	置5	Me	1-Pyd	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
203	置6	Me	1-Pyd	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
204	置7	Me	1-Pyd	4-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
205	置4	Me	1-Pyd	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
206	置5	Me	1-Pyd	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
207	置6	Me	1-Pyd	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
208	置7	Me	1-Pyd	4-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	1	3
209	置4	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	2
210	置5	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	2
211	置6	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	2
212	置7	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	2
213	置4	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	2
214	置5	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	2
215	置6	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	2
216	置7	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	2
217	置4	Me	2-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	2
218	置5	Me	2-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	2
219	置6	Me	2-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	2
220	置7	Me	2-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	2
221	置4	Me	2-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	2
222	置5	Me	2-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	2
223	置6	Me	2-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	2
224	置7	Me	2-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	2
225	置4	Me	2-Trz	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	2
226	置5	Me	2-Trz	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	2
227	置6	Me	2-Trz	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	2
228	置7	Me	2-Trz	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	2
229	置4	Me	2-Trz	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	2
230	置5	Me	2-Trz	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	2
231	置6	Me	2-Trz	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	2
232	置7	Me	2-Trz	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	2
233	置4	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	3
234	置5	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	3
235	置6	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	3
236	置7	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	3
237	置4	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	3
238	置5	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	3
239	置6	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	3
240	置7	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	3
241	置4	Me	2-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	3

33

34

242	置5	Me	2-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	3
243	置6	Me	2-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	3
244	置7	Me	2-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	3
245	置4	Me	2-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	3
246	置5	Me	2-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	3
247	置6	Me	2-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	3
248	置7	Me	2-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	3
249	置4	Me	2-Trz	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	3
250	置5	Me	2-Trz	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	3
251	置6	Me	2-Trz	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	3
252	置7	Me	2-Trz	3,4-di-Cl-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	3
253	置4	Me	2-Trz	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	3
254	置5	Me	2-Trz	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	3
255	置6	Me	2-Trz	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	3
256	置7	Me	2-Trz	3,4-di-F-Ph	CO	CH <sub>2</sub>	2	3
257	置4	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	1	2
258	置5	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	1	2
259	置6	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	1	2
260	置7	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	1	2
261	置4	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	1	2
262	置5	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	1	2
263	置6	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	1	2
264	置7	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	1	2
265	置4	Me	2-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	1	2
266	置5	Me	2-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	1	2
267	置6	Me	2-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	1	2
268	置7	Me	2-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	1	2
269	置4	Me	2-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	1	2
270	置5	Me	2-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	1	2
271	置6	Me	2-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	1	2
272	置7	Me	2-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	1	2
273	置4	Me	2-Trz	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	1	2
274	置5	Me	2-Trz	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	1	2
275	置6	Me	2-Trz	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	1	2
276	置7	Me	2-Trz	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	1	2
277	置4	Me	2-Trz	3,4-di-F-Ph	CO	0	1	2
278	置5	Me	2-Trz	3,4-di-F-Ph	CO	0	1	2
279	置6	Me	2-Trz	3,4-di-F-Ph	CO	0	1	2
280	置7	Me	2-Trz	3,4-di-F-Ph	CO	0	1	2
281	置4	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	1	3
282	置5	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	1	3
283	置6	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	1	3
284	置7	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	1	3
285	置4	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	1	3
286	置5	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	1	3
287	置6	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	1	3
288	置7	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	1	3
289	置4	Me	2-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	1	3
290	置5	Me	2-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	1	3
291	置6	Me	2-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	1	3

35								36	
292	置7	Me	2-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	1	3	
293	置4	Me	2-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	1	3	
294	置5	Me	2-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	1	3	
295	置6	Me	2-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	1	3	
296	置7	Me	2-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	1	3	
297	置4	Me	2-Trz	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	1	3	
298	置5	Me	2-Trz	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	1	3	
299	置6	Me	2-Trz	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	1	3	
300	置7	Me	2-Trz	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	1	3	
301	置4	Me	2-Trz	3,4-di-F-Ph	CO	0	1	3	
302	置5	Me	2-Trz	3,4-di-F-Ph	CO	0	1	3	
303	置6	Me	2-Trz	3,4-di-F-Ph	CO	0	1	3	
304	置7	Me	2-Trz	3,4-di-F-Ph	CO	0	1	3	
305	置1	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	2	
306	置2	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	2	
307	置3	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	2	
308	置4	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	2	
309	置5	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	2	
310	置6	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	2	
311	置7	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	2	
312	置8	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	2	
313	置9	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	2	
314	置10	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	2	
315	置11	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	2	
316	置12	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	2	
317	置13	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	2	
318	置14	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	2	
319	置15	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	2	
320	置16	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	2	
321	置1	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	2	
322	置2	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	2	
323	置3	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	2	
324	置4	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	2	
325	置5	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	2	
326	置6	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	2	
327	置7	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	2	
328	置8	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	2	
329	置9	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	2	
330	置10	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	2	
331	置11	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	2	
332	置12	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	2	
333	置13	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	2	
334	置14	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	2	
335	置15	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	2	
336	置16	Me	1-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	2	
337	置1	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	0	2	2	
338	置2	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	0	2	2	
339	置3	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	0	2	2	
340	置4	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	0	2	2	

37							38	
341	置5	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	0	2	2
342	置6	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	0	2	2
343	置7	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	0	2	2
344	置8	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	0	2	2
345	置9	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	0	2	2
346	置10	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	0	2	2
347	置11	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	0	2	2
348	置12	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	0	2	2
349	置13	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	0	2	2
350	置14	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	0	2	2
351	置15	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	0	2	2
352	置16	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	0	2	2
353	置1	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	0	2	2
354	置2	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	0	2	2
355	置3	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	0	2	2
356	置4	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	0	2	2
357	置5	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	0	2	2
358	置6	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	0	2	2
359	置7	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	0	2	2
360	置8	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	0	2	2
361	置9	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	0	2	2
362	置10	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	0	2	2
363	置11	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	0	2	2
364	置12	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	0	2	2
365	置13	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	0	2	2
366	置14	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	0	2	2
367	置15	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	0	2	2
368	置16	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	0	2	2
369	置4	Me	2-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	2
370	置5	Me	2-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	2
371	置6	Me	2-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	2
372	置7	Me	2-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	2
373	置4	Me	2-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	2
374	置5	Me	2-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	2
375	置6	Me	2-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	2
376	置7	Me	2-Tez	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	2
377	置4	Me	2-Tez	4-Cl-Ph	CO	0	2	2
378	置5	Me	2-Tez	4-Cl-Ph	CO	0	2	2
379	置6	Me	2-Tez	4-Cl-Ph	CO	0	2	2
380	置7	Me	2-Tez	4-Cl-Ph	CO	0	2	2
381	置4	Me	2-Tez	4-F-Ph	CO	0	2	2
382	置5	Me	2-Tez	4-F-Ph	CO	0	2	2
383	置6	Me	2-Tez	4-F-Ph	CO	0	2	2
384	置7	Me	2-Tez	4-F-Ph	CO	0	2	2
385	置4	Me	2-Trz	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	2
386	置5	Me	2-Trz	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	2
387	置6	Me	2-Trz	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	2
388	置7	Me	2-Trz	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	2

(21)

特開 2002-316987

39.

40

389	置4	Me	2-Trz	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	2
390	置5	Me	2-Trz	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	2
391	置6	Me	2-Trz	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	2
392	置7	Me	2-Trz	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	2
393	置4	Me	2-Trz	4-Cl-Ph	CO	0	2	2
394	置5	Me	2-Trz	4-Cl-Ph	CO	0	2	2
395	置6	Me	2-Trz	4-Cl-Ph	CO	0	2	2
396	置7	Me	2-Trz	4-Cl-Ph	CO	0	2	2
397	置4	Me	2-Trz	4-F-Ph	CO	0	2	2
398	置5	Me	2-Trz	4-F-Ph	CO	0	2	2
399	置6	Me	2-Trz	4-F-Ph	CO	0	2	2
400	置7	Me	2-Trz	4-F-Ph	CO	0	2	2
401	置4	Me	2-Imd	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	2
402	置5	Me	2-Imd	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	2
403	置6	Me	2-Imd	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	2
404	置7	Me	2-Imd	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	2
405	置4	Me	2-Imd	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	2
406	置5	Me	2-Imd	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	2
407	置6	Me	2-Imd	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	2
408	置7	Me	2-Imd	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	2
409	置4	Me	2-Imd	4-Cl-Ph	CO	0	2	2
410	置5	Me	2-Imd	4-Cl-Ph	CO	0	2	2
411	置6	Me	2-Imd	4-Cl-Ph	CO	0	2	2
412	置7	Me	2-Imd	4-Cl-Ph	CO	0	2	2
413	置4	Me	2-Imd	4-F-Ph	CO	0	2	2
414	置5	Me	2-Imd	4-F-Ph	CO	0	2	2
415	置6	Me	2-Imd	4-F-Ph	CO	0	2	2
416	置7	Me	2-Imd	4-F-Ph	CO	0	2	2
417	置4	Me	1-Pyd	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	2
418	置5	Me	1-Pyd	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	2
419	置6	Me	1-Pyd	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	2
420	置7	Me	1-Pyd	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	2
421	置4	Me	1-Pyd	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	2
422	置5	Me	1-Pyd	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	2
423	置6	Me	1-Pyd	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	2
424	置7	Me	1-Pyd	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	2
425	置4	Me	1-Pyd	4-Cl-Ph	CO	0	2	2
426	置5	Me	1-Pyd	4-Cl-Ph	CO	0	2	2
427	置6	Me	1-Pyd	4-Cl-Ph	CO	0	2	2
428	置7	Me	1-Pyd	4-Cl-Ph	CO	0	2	2
429	置4	Me	1-Pyd	4-F-Ph	CO	0	2	2
430	置5	Me	1-Pyd	4-F-Ph	CO	0	2	2
431	置6	Me	1-Pyd	4-F-Ph	CO	0	2	2
432	置7	Me	1-Pyd	4-F-Ph	CO	0	2	2
433	置4	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	3
434	置5	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	3
435	置6	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	3
436	置7	Me	1-Tez	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	3

(22)

特開 2 0 0 2 - 3 1 6 9 8 7

41

42

437	置4	Me	1-Tez	3, 4-di-F-Ph	CO	0	2	3
438	置5	Me	1-Tez	3, 4-di-F-Ph	CO	0	2	3
439	置6	Me	1-Tez	3, 4-di-F-Ph	CO	0	2	3
440	置7	Me	1-Tez	3, 4-di-F-Ph	CO	0	2	3
441	置4	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	0	2	3
442	置5	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	0	2	3
443	置6	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	0	2	3
444	置7	Me	1-Tez	4-Cl-Ph	CO	0	2	3
445	置4	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	0	2	3
446	置5	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	0	2	3
447	置6	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	0	2	3
448	置7	Me	1-Tez	4-F-Ph	CO	0	2	3
449	置4	Me	2-Tez	3, 4-di-Cl-Ph	CO	0	2	3
450	置5	Me	2-Tez	3, 4-di-Cl-Ph	CO	0	2	3
451	置6	Me	2-Tez	3, 4-di-Cl-Ph	CO	0	2	3
452	置7	Me	2-Tez	3, 4-di-Cl-Ph	CO	0	2	3
453	置4	Me	2-Tez	3, 4-di-F-Ph	CO	0	2	3
454	置5	Me	2-Tez	3, 4-di-F-Ph	CO	0	2	3
455	置6	Me	2-Tez	3, 4-di-F-Ph	CO	0	2	3
456	置7	Me	2-Tez	3, 4-di-F-Ph	CO	0	2	3
457	置4	Me	2-Tez	4-Cl-Ph	CO	0	2	3
458	置5	Me	2-Tez	4-Cl-Ph	CO	0	2	3
459	置6	Me	2-Tez	4-Cl-Ph	CO	0	2	3
460	置7	Me	2-Tez	4-Cl-Ph	CO	0	2	3
461	置4	Me	2-Tez	4-F-Ph	CO	0	2	3
462	置5	Me	2-Tez	4-F-Ph	CO	0	2	3
463	置6	Me	2-Tez	4-F-Ph	CO	0	2	3
464	置7	Me	2-Tez	4-F-Ph	CO	0	2	3
465	置4	Me	2-Trz	3, 4-di-Cl-Ph	CO	0	2	3
466	置5	Me	2-Trz	3, 4-di-Cl-Ph	CO	0	2	3
467	置6	Me	2-Trz	3, 4-di-Cl-Ph	CO	0	2	3
468	置7	Me	2-Trz	3, 4-di-Cl-Ph	CO	0	2	3
469	置4	Me	2-Trz	3, 4-di-F-Ph	CO	0	2	3
470	置5	Me	2-Trz	3, 4-di-F-Ph	CO	0	2	3
471	置6	Me	2-Trz	3, 4-di-F-Ph	CO	0	2	3
472	置7	Me	2-Trz	3, 4-di-F-Ph	CO	0	2	3
473	置4	Me	2-Trz	4-Cl-Ph	CO	0	2	3
474	置5	Me	2-Trz	4-Cl-Ph	CO	0	2	3
475	置6	Me	2-Trz	4-Cl-Ph	CO	0	2	3
476	置7	Me	2-Trz	4-Cl-Ph	CO	0	2	3
477	置4	Me	2-Trz	4-F-Ph	CO	0	2	3
478	置5	Me	2-Trz	4-F-Ph	CO	0	2	3
479	置6	Me	2-Trz	4-F-Ph	CO	0	2	3
480	置7	Me	2-Trz	4-F-Ph	CO	0	2	3
481	置4	Me	2-Imd	3, 4-di-Cl-Ph	CO	0	2	3
482	置5	Me	2-Imd	3, 4-di-Cl-Ph	CO	0	2	3
483	置6	Me	2-Imd	3, 4-di-Cl-Ph	CO	0	2	3
484	置7	Me	2-Imd	3, 4-di-Cl-Ph	CO	0	2	3
485	置4	Me	2-Imd	3, 4-di-F-Ph	CO	0	2	3



(23)

特開 2002-316987

43							44	
486	置5	Me	2-Imd	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	3
487	置6	Me	2-Imd	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	3
488	置7	Me	2-Imd	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	3
489	置4	Me	2-Imd	4-Cl-Ph	CO	0	2	3
490	置5	Me	2-Imd	4-Cl-Ph	CO	0	2	3
491	置6	Me	2-Imd	4-Cl-Ph	CO	0	2	3
492	置7	Me	2-Imd	4-Cl-Ph	CO	0	2	3
493	置4	Me	2-Imd	4-F-Ph	CO	0	2	3
494	置5	Me	2-Imd	4-F-Ph	CO	0	2	3
495	置6	Me	2-Imd	4-F-Ph	CO	0	2	3
496	置7	Me	2-Imd	4-F-Ph	CO	0	2	3
497	置4	Me	1-Pyd	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	3
498	置5	Me	1-Pyd	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	3
499	置6	Me	1-Pyd	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	3
500	置7	Me	1-Pyd	3,4-di-Cl-Ph	CO	0	2	3
501	置4	Me	1-Pyd	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	3
502	置5	Me	1-Pyd	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	3
503	置6	Me	1-Pyd	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	3
504	置7	Me	1-Pyd	3,4-di-F-Ph	CO	0	2	3
505	置4	Me	1-Pyd	4-Cl-Ph	CO	0	2	3
506	置5	Me	1-Pyd	4-Cl-Ph	CO	0	2	3
507	置6	Me	1-Pyd	4-Cl-Ph	CO	0	2	3
508	置7	Me	1-Pyd	4-Cl-Ph	CO	0	2	3
509	置4	Me	1-Pyd	4-F-Ph	CO	0	2	3
510	置5	Me	1-Pyd	4-F-Ph	CO	0	2	3
511	置6	Me	1-Pyd	4-F-Ph	CO	0	2	3
512	置7	Me	1-Pyd	4-F-Ph	CO	0	2	3

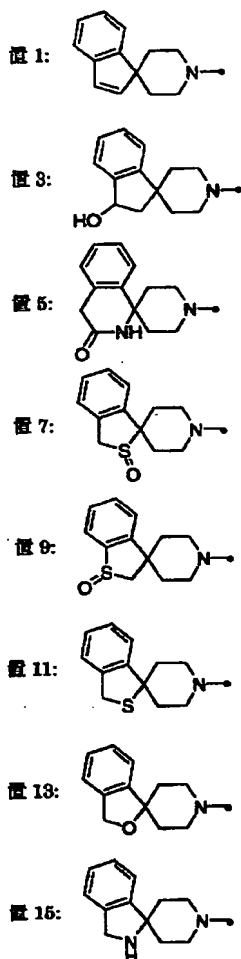
上記表中、「Imd」はイミダゾリルを示し、「Me」はメチルを示し、「Ph」はフェニルを示し、「Pyd」はピロリジニルを示し、「Tez」はテトラゾリルを示し、「Trz」はトリアゾリルを示す。また、「Z」の項におい

30 て、「置1」乃至「置16」とは、それぞれ、下記式の基を示す。

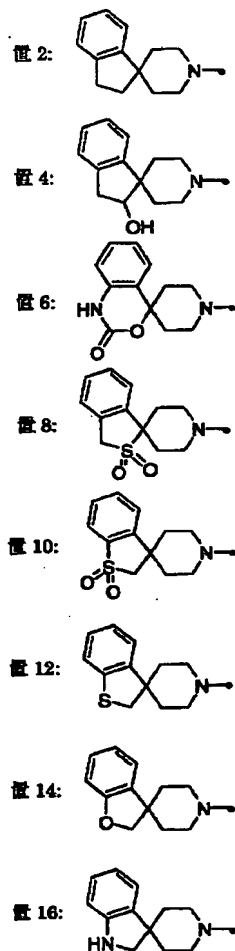
【0060】

【化16】

45



46



【0061】上記表において、好適な化合物としては、化合物番号1乃至32、257乃至264、及び305乃至336の化合物を挙げることができ、更に好適な化合物としては、化合物番号1乃至16、257乃至260、及び305乃至320の化合物を挙げることができる。

【0062】特に好適には、

・1- {2- [ (3R) - (3, 4-ジクロロフェニル) -1- (2-メトキシ-5- (テトラゾール-1-イル) ベンゾイル) ピロリジン-3-イル] エチル} スピロ [ ( (2S) -ヒドロキシ) インダン-1, 4' -ピペリジン] (例示化合物番号4)、

・1- {2- [ (3R) - (3, 4-ジクロロフェニル) -1- (2-メトキシ-5- (テトラゾール-1-イル) ベンゾイル) ピロリジン-3-イル] エチル} -3-オキソ-3, 4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1 (2H), 4' -ピペリジン] (例示化合物番号5)、

・1- {2- [ (3R) - (3, 4-ジクロロフェニル) -1- (2-メトキシ-5- (テトラゾール-1-イル) ベンゾイル) ピロリジン-3-イル] エチル} ス

30 ピロ [1, 4-ジヒドロベンゾ [d] [1, 3] オキサジン-2-オン-1, 4' -ピペリジン] (例示化合物番号6)、

・1- {2- [ (3R) - (3, 4-ジクロロフェニル) -1- (2-メトキシ-5- (テトラゾール-1-イル) ベンゾイル) ピロリジン-3-イル] エチル} スピロ [ベンゾ [c] チオフェン-1 (3H), 4' -ピペリジン] - (2S) -オキソ (例示化合物番号7)、

・1- {2- [ (2R) - (3, 4-ジクロロフェニル) -4- (2-メトキシ-5- (テトラゾール-1-イル) ベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル} スピロ [ ( (2S) -ヒドロキシ) インダン-1, 4' -ピペリジン] (例示化合物番号308)、

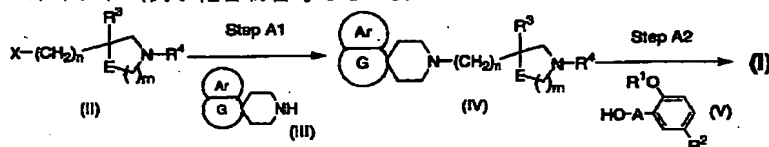
・1- {2- [ (2R) - (3, 4-ジクロロフェニル) -4- (2-メトキシ-5- (テトラゾール-1-イル) ベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル} -3-オキソ-3, 4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1 (2H), 4' -ピペリジン] (例示化合物番号309)、

・1- {2- [ (2R) - (3, 4-ジクロロフェニ

50

ル) - 4 - (2-メトキシ-5-(テトラゾール-1-イル)ベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル}スピロ[1,4-ジヒドロベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン-1,4'-ピペリジン] (例示化合物番号310)、及び

・ 1 - {2 - [(2R) - (3,4-ジクロロフェニル) - 4 - (2-メトキシ-5-(テトラゾール-1-イル)ベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル}スピロ[ベンゾ[c]チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン] - (2S) - オキシド (例示化合物番号31\*10



【0065】(上記式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、A、E、環式基G、環式基Ar、m及びnは、前記と同意義を示し、R<sup>1</sup>は、イミノ基の保護基を示し、Xは、脱離基を示す。

【0066】R<sup>1</sup>の定義における「イミノ基の保護基」とは、「エステル若しくはその他の誘導体」の説明において上述した「アミノ基又はイミノ基の一般的保護基」と同様の基を示し、好適には、前記「低級アルコキシカルボニル基」又は前記「アラルキルオキシカルボニル基」であり、更に好適には、tert-ブトキシカルボニル又はベンジルオキシカルボニルであり、最も好適には、tert-ブトキシカルボニルである。

【0067】Xの定義における「脱離基」とは、通常、求核残基として脱離する基であれば特に限定はないが、好適には、塩素、臭素、沃素のようなハロゲン原子；メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシのような低級アルコキシカルボニルオキシ基；クロロアセチルオキシ、ジクロロアセチルオキシ、トリクロロアセチルオキシ、トリフルオロアセチルオキシのようなハロゲン化アルキルカルボニルオキシ基；メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシのような低級アルカンスルホニルオキシ基；トリフルオロメタンスルホニルオキシ、ペンタフルオロエタンスルホニルオキシのようなハロゲン低級アルカンスルホニルオキシ基；ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、p-ニトロベンゼンスルホニルオキシのようなアリールスルホニルオキシ基を示し、更に好適には、低級アルカンスルホニルオキシ基又はアリールスルホニルオキシ基である。)

Step A1は、化合物(II)と化合物(III)とを、溶媒中、塩基の存在下に、反応させ、化合物(IV)を製造する工程である。

【0068】使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定

\*1)

を挙げることができる。

【0063】

【発明実施の形態】本発明の一般式(I)を有する化合物は、例えば、下記[A法]及び[B法]にしたがって製造することができる。

[A法]

【0064】

[化17]

はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類を挙げることができ、更に好適には、アミド類、エーテル類及びニトリル類であり、最も好適には、アミド類である。

【0069】使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、沃化カリウムのような金属沃化物と、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類又は弗化ナトリウム、弗化カリウムのようなアルカリ金属弗化物類等の無機塩基類との組み合わせ、或は、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルア

ミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン

(DBU)のような有機塩基類を挙げることができ、更に好適には、金属沃化物と無機塩基類との組合わせであり、最も好適には、金属沃化物とアルカリ金属炭酸水素塩類との組合わせである。

【0070】反応温度は、0℃乃至150℃で行なわれるが、好適には、20℃乃至120℃である。

【0071】反応時間は、主に反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、30分間乃至48時間であり、好適には、1時間乃至12時間である。

【0072】Step A2は、化合物(IV)のR<sup>1</sup>基を除去し、次いで、生成した化合物と化合物(V)とを、溶媒中、塩基の存在下又は非存在下に、「縮合剤」で反応させることにより、本願発明の化合物(I)を製造する工程である。

【0073】保護基R<sup>1</sup>の除去はその種類によって異なるが、一般にこの分野の技術において周知の方法によって以下の様に実施される。

【0074】R<sup>1</sup>として、シリル基を使用した場合には、通常、弗化テトラブチルアンモニウム、弗化水素酸、弗化水素酸-ピリジン、弗化カリウムのような弗素アニオンを生成する化合物で処理するか、又は、酢酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸、B-ブロモカテコールボランのような有機酸又は塩酸のような無機酸で処理することにより除去できる。

【0075】尚、弗素アニオンにより除去する場合に、蟻酸、酢酸、プロピオン酸のような有機酸を加えることによって、副反応が抑制されることがある。

【0076】使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；水；酢酸のような有機酸及びこれらの混合溶媒を挙げることができる。

【0077】反応温度及び反応時間は、特に限定はないが、通常、0℃乃至150℃(好適には、10℃乃至100℃)で、1時間乃至48時間(好適には、2時間乃至12時間)実施される。

【0078】R<sup>1</sup>が、アラルキル基又はアラルキルオキシカルボニル基である場合には、通常、溶媒中、還元剤と接触させることにより(好適には、触媒下に常温にて接触還元)除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法が好適である。

【0079】接触還元による除去において使用される溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ヘキサン、シクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類、酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類、蟻酸、酢酸のような脂肪酸類、水、又はこれらの混合溶媒が好適であり、更に好適には、アルコール類、脂肪酸類、アルコール類とエーテル類との混合溶媒、アルコール類と水との混合溶媒、又は、脂肪酸類と水との混合溶媒である。

【0080】使用される触媒としては、通常、接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、パラジウム炭素、パラジウム黒、ラネーニッケル、酸化白金、白金黒、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム、パラジウム-硫酸バリウムが用いられる。

【0081】圧力は、特に限定はないが、通常1000hPa乃至10000hPaで行なわれる。

【0082】反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び触媒の種類等により異なるが、通常、0℃乃至100℃(好適には、20℃乃至70℃)、5分乃至48時間(好適には、1時間乃至24時間)である。

【0083】酸化による除去において使用される溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好適には、含水有機溶媒である。

【0084】このような有機溶媒として好適には、アセトンのようなケトン類、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類、アセトニトリルのようなニトリル類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類及びジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類を挙げることができる。

【0085】使用される酸化剤としては、酸化に使用される化合物であれば特に限定はないが、好適には、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アンモニウムセリウムナイトレート(CAN)、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン(DDQ)が用いられる。

【0086】反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒

及び触媒の種類等により異なるが、通常、0乃至150℃で、10分乃至24時間実施される。

【0087】又、液体アンモニア中若しくはメタノール、エタノールのようなアルコール中において、-78乃至-20℃で、金属リチウム、金属ナトリウムのようなアルカリ金属類を作用させることによっても除去できる。

【0088】更に、溶媒中、塩化アルミニウム-沃化ナトリウム、又はヨウ化トリメチルシランのようなアルキルシリルハライド類を用いても除去することができる。 10

【0089】使用される溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好適には、アセトニトリルのようなニトリル類、メチレンクロリド、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類又はこれらの混合溶媒が使用される。

【0090】反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒等により異なるが、通常は0乃至50℃で、5分乃至3日間実施される。

【0091】尚、反応基質が硫黄原子を有する場合は、好適には、塩化アルミニウム-沃化ナトリウムが用いられる。 20

【0092】 $R^1$ が、脂肪族アシル基、芳香族アシル基又は低級アルコキシカルボニル基である場合には、溶媒中、塩基で処理することにより除去される。

【0093】使用される塩基としては、化合物の他の部分に影響を与えないものであれば特に限定はないが、好適にはナトリウムメトキシドのような金属アルコキシド類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムのようなアルカリ金属水酸化物又はアンモニア水、濃アンモニア-メタノールのようなアンモニア類が用いられる。 30

【0094】使用される溶媒としては、通常の加水分解反応に使用されるものであれば特に限定はなく、水；メタノール、エタノール、*n*-プロパノールのようなアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類等の有機溶媒又は水と上記有機溶媒との混合溶媒が好適である。

【0095】反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び使用される塩基等により異なり特に限定はないが、副反応を抑制するために、通常は0乃至150℃で、1乃至10時間実施される。 40

【0096】また、 $R^1$ が $t$ -ブトキシカルボニルである場合には、溶媒中、酸で処理することにより除去することができる。

【0097】使用される酸としては、通常、ブレンステッド酸又はルイス酸として使用されるものであれば特に限定はなく、好適には、塩化水素；塩酸、硫酸、硝酸のような無機酸；又は酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸のような有機酸等の 50

ブレンステッド酸：三弗化ホウ素のようなルイス酸であるが、ダウエックス50Wのような強酸性の陽イオン交換樹脂も使用することができる。

【0098】使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*tert*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブ、のようなアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；水、又は、これらの混合溶媒が好適であり、更に好適には、ハロゲン化炭化水素類、エステル類又はエーテル類である。

【0099】反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び使用される酸の種類・濃度等により異なるが、通常は-10乃至100℃（好適には、-5乃至50℃）で、5分乃至48時間（好適には、30分乃至10時間）である。

【0100】 $R^1$ が、低級アルコキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、テトラヒドロフランニル基、テトラヒドロチオフランニル基又は置換されたエチル基である場合には、通常、溶媒中、酸で処理することにより除去される。

【0101】使用される酸としては、通常、ブレンステッド酸又はルイス酸として使用されるものであれば特に限定はなく、好適には、塩化水素；塩酸、硫酸、硝酸のような無機酸；又は酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸のような有機酸等のブレンステッド酸：三弗化ホウ素のようなルイス酸であるが、ダウエックス50Wのような強酸性の陽イオン交換樹脂も使用することができる。

【0102】使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハ

ロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*tert*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブ、のようなアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；水、又は、これらの混合溶媒が好適であり、更に好適には、ハロゲン化炭化水素類、エステル類又はエーテル類である。

【0103】反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び使用される酸の種類・濃度等により異なるが、通常は-10乃至100℃（好適には、-5乃至50℃）で、5分乃至48時間（好適には、30分乃至10時間）である。

【0104】 $R^1$ が、アルケニルオキシカルボニル基である場合には、通常、 $R^1$ が前記の脂肪族アシル基、芳香族アシル基又は低級アルコキシカルボニル基である場合の除去反応の条件と同様にして、塩基と処理することにより達成される。

【0105】尚、アリルオキシカルボニルの場合は、特に塩化パラジウム（II）ビストリフェニルホスフィン錯体、又はビス（メチルジフェニルホスフィン）（1, 5-シクロオクタジエン）イリジウム（I）・ヘキサフルオロホスフェート等の遷移金属触媒を使用して除去する方が簡便で、副反応が少なく実施することができる。

【0106】後段の反応において用いられる「縮合剤」としては、

(1) ジエチルホスホリルシアニド、ジフェニルホスホリルアジドのような燐酸エステル類と下記塩基の組合せ；

(2) 1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1, 3-ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等のカルボジイミド類；前記カルボジイミド類と下記塩基の組合せ；前記カルボジイミド類と*N*-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、*N*-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミドのような*N*-ヒドロキシ類の組合せ；

(3) 2, 2'-ジピリジルジサルファイド、2, 2'-ジベンゾチアゾリルジサルファイドのようなジサルファイド類とトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンのようなホスフィン類の組合せ；

(4) *N*, *N*'-ジスクシンイミジルカーボネート、ジ

-2-ピリジルカーボネート、*S*, *S*'-ビス（1-フェニル-1*H*-テトラゾール-5-イル）ジチオカーボネートのようなカーボネート類；

(5) *N*, *N*'-ビス（2-オキソ-3-オキサゾリジン）ホスフィニッククロライドのようなホスフィニッククロライド類；

(6) *N*, *N*'-ジスクシンイミジルオキサレート、*N*, *N*'-ジフタルイミドオキサレート、*N*, *N*'-ビス（5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミジル）オキサレート、1, 1'-ビス（ベンゾトリアゾリル）オキサレート、1, 1'-ビス（6-クロロベンゾトリアゾリル）オキサレート、1, 1'-ビス（6-トリフルオロメチルベンゾトリアゾリル）オキサレートのようなオキサレート類；

(7) 前記ホスフィン類とアゾジカルボン酸ジエチル、1, 1'-（アゾジカルボニル）ジピペリジンのようなアゾジカルボン酸エステル又はアゾジカルボキシアミド類の組合せ；前記ホスフィン類と下記塩基の組合せ；

(8) *N*-エチル-5-フェニルイソオキサゾリウム-3'-スルホナートのような*N*-低級アルキル-5-アリールイソオキサゾリウム-3'-スルホナート類；

(9) ジ-2-ピリジルジセレニドのようなジヘテロアリールジセレニド類；(10) *p*-ニトロベンゼンスルホニルトリアゾリドのようなアリールスルホニルトリアゾリド類；

(11) 2-クロル-1-メチルピリジニウムヨウダイドのような2-ハロ-1-低級アルキルピリジニウムハライド類；

(12) 1, 1'-オキサリルジイミダゾール、*N*, *N*'-カルボニルジイミダゾールのようなイミダゾール類；

(13) 3-エチル-2-クロロ-ベンゾチアゾリウムフルオロボレートのような3-低級アルキル-2-ハロゲン-ベンゾチアゾリウムフルオロボレート類；

(14) 3-メチル-ベンゾチアゾール-2-セロンのような3-低級アルキル-ベンゾチアゾール-2-セロン類；

(15) フェニルジクロロホスフェート、ポリホスフェートエステルのようなホスフェート類；

(16) クロルスルホニルイソシアネートのようなハロゲノスルホニルイソシアネート類；

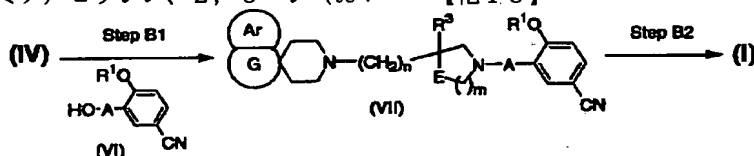
(17) トリメチルシリルクロリド、トリエチルシリルクロリドのようなハロゲノシラン類；

(18) メタンスルホニルクロリドのような低級アルカンスルホニルハライドと下記塩基の組合せ；

(19) *N*, *N*, *N*', *N*'-テトラメチルクロロホルマミジウムクロリドのような*N*, *N*, *N*', *N*'-テトラ低級アルキルハロゲノホルマミジウムクロリド類；を挙げることができるが、好適には、上記(1)である。

【0107】使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類を挙げることができる。

【0108】使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N、N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ (te\*



【0113】(上記式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、A、E、環式基G、環式基Ar、m及びnは前記と同意義を示す。) Step B1は、化合物 (IV) のR<sup>1</sup>基を除去し、次いで、生成した化合物と化合物 (VI) とを、溶媒中、塩基の存在下又は非存在下に、「縮合剤」で反応させることにより、化合物 (VII) を製造する工程である。

【0114】本工程の前段の反応 (R<sup>1</sup>基の除去) 及び後段の反応 (縮合反応) は、それぞれ、Step A2に記載の方法と同様に実施される。

【0115】Step B2は、化合物 (VII) のシアノ基に、溶媒中、酸の存在又は非存在下に、アジ化ナトリウム又はトリブチル錫アジドを反応させて、テトラゾール基を形成させることにより本発明の化合物 (I) を製造する工程である。

【0116】使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、水；メタノール、エタノール、n-プロパノールのようなアルコール類、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水

\*rt-ブチル) -4-メチルピリジン、キノリン、N、N-ジメチルアニリン、N、N-ジエチルアニリンのような有機塩基類を挙げることができる。

【0109】尚、4-(N、N-ジメチルアミノ)ピリジン、4-ピロリジノピリジンは、他の塩基と組み合わせて、触媒量を用いることもでき、又、反応を効果的に行わせるために、モレキュラー・シーブのような脱水剤、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムクロリドのような第4級アンモニウム塩類、ジベンゾ-18-クラウン-6のようなクラウンエーテル類、3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-オンのような酸補足剤等を添加することもできる。

【0110】反応温度は、-20℃乃至80℃で行なわれるが、好適には、0℃乃至室温である。

【0111】反応時間は、主に反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、10分間乃至3日間で、好適には、30分間乃至1日間である。

【B法】B法は、一般式 (I) において、R<sup>2</sup>が、テトラゾール-5-イルである化合物を製造する方法である。

【0112】

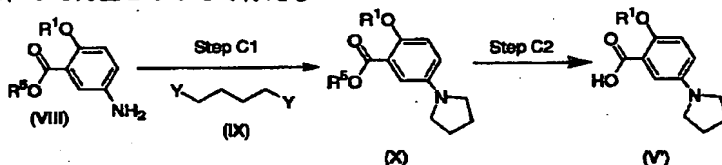
【化18】

素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類を挙げることができ、さらに好適には、アルコール類、芳香族炭化水素類、アミド類、エーテル類であり、最も好適には、芳香族炭化水素類である。

【0117】使用される酸としては、塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、沃化アルミニウム、三弗化硼素

ーエーテル錯体、ジブチル錫オキシド、トリブチル錫クロリドのようなルイス酸類；塩化アンモニウム、トリメチルアミン塩酸塩、トリエチルアミン塩酸塩、トリブチルアミン塩酸塩、硫酸アンモニウム、トリメチルアミン硫酸塩、トリエチルアミン硫酸塩、トリブチルアミン硫酸塩のような三級アミンの塩酸塩若しくは硫酸塩；塩化リチウム、過塩素酸リチウム、トリフルオロメタンスルホン酸リチウム、塩化亜鉛などの金属塩を挙げることができる。好適には、ルイス酸類又は三級アミン塩酸塩類である。

【0118】反応温度は、0℃乃至200℃で行える \*



【0121】(上記式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>5</sup>は、前記と同意義を示し、R<sup>5</sup>は、カルボキシ基の保護基を示し、Yは、それぞれ、脱離基を示す。

【0122】R<sup>5</sup>の定義における「カルボキシ基の保護基」は、前記「カルボキシ基のエステル若しくはその他の誘導体」に斯かる「一般的保護基」と同様の基を示し、好適には、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シリル基又はアラルキル基である。

【0123】Yの定義における「脱離基」とは、Yが示す脱離基と同様の基を示し、好適には、ハロゲン原子、又は低級アルカンスルホニルオキシ基である。）

Step C1は、化合物(VIII)と化合物(IX)とを、溶媒中、塩基の存在下に、反応させて、ピロリジニル安息香酸誘導体(X)を製造する工程である。

【0124】使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシ

\* が、好適には、20℃乃至150℃である。

【0119】反応時間は、主に反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、30分乃至200時間であり、好適には、1時間乃至50時間である。

【C法】C法は、化合物(V)において、Aがカルボニル基であり、R<sup>2</sup>が1-ピロリジニルである化合物(V')を製造する方法である。

【0120】

【化19】

ド、スルホランのようなスルホキシド類を挙げることができ、更に好適には、アミド類、エーテル類及びニトリル類であり、最も好適には、アミド類である。

【0125】使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、炭化カリウムのような金属炭化物と、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類又は弗化ナトリウム、弗化カリウムのようなアルカリ金属弗化物類等の無機塩類との組み合わせ、或いは、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N、N-ジメチルアミノ)ピリジン、2、6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N、N-ジメチルアニリン、N、N-ジエチルアニリン、1、5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1、4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1、8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類を挙げることができ、更に好適には、金属炭化物と無機塩基類との組み合わせであり、最も好適には、金属炭化物とアルカリ金属炭酸水素塩類との組み合わせである。

【0126】反応温度は、0℃乃至150℃で行われるが、好適には、20℃乃至120℃である。

【0127】反応時間は、主に反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、



通常、30分乃至48時間であり、好適には、1時間乃至12時間である。Step C2は、化合物(X)の保護基 $R^5$ を除去し、カルボン酸誘導体(V')を製造する工程である。

【0128】本反応は、 $R^5$ の種類によって異なるが、一般にこの分野の技術において周知の方法によって以下のように実施される。

【0129】 $R^5$ が低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基又はシリル基である場合には、酸又は塩基で処理することにより除去することができる。

【0130】酸としては、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸が用いられ、塩基としては、化合物の他の部分に影響を与えないものであれば特に限定はないが、好適には炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物又は濃アンモニアメタノール溶液が用いられる。

【0131】使用される溶媒としては、通常の加水分解反応に使用されるもので、反応を阻害しないものであれば特に限定はなく、水又はメタノール、エタノール、 $n$ -プロパノールのようなアルコール類若しくはテトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類のような有機溶媒と水との混合溶媒が好適である。

【0132】反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び用いる試薬等により異なり、特に限定はないが、副反応を抑制するために、通常は0℃乃至150℃で、1乃至10時間実施される。

【0133】また、 $R^5$ がシリル基である場合には、弗化テトラブチルアンモニウム、弗化水素酸、弗化水素酸-ピリジン、弗化カリウムのような弗素アニオンを生成する化合物で処理することにより除去することもできる。

【0134】 $R^5$ が、アラルキル基である場合には、通常、溶媒中、還元剤と接触させて還元(好適には、触媒下に常温にて接触還元)するか、又は溶媒中、塩基で処理することにより除去される。

【0135】接触還元による除去において使用される溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ヘキサン、シクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類、酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、 $N$ -メチル-2-ピロリドン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類、蟻酸、酢酸のような脂肪酸類、水、又はこれらの混合溶媒が好適であり、更に好適には、アルコール類、脂肪酸類、アルコール類とエーテル類との混合溶媒、アルコール類と水との混合溶媒、又

は、脂肪酸類と水との混合溶媒である。

【0136】使用される触媒としては、通常、接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、パラジウム炭素、パラジウム黒、ラネーニッケル、酸化白金、白金黒、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム、パラジウム-硫酸バリウムが用いられる。

【0137】圧力は、特に限定はないが、通常1000hPa乃至10000hPaで行なわれる。

【0138】反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び触媒の種類等により異なるが、通常、0℃乃至100℃(好適には、20℃乃至70℃)、5分乃至48時間(好適には、1時間乃至24時間)である。

【0139】塩基による除去において使用される溶媒としては、通常の加水分解反応に使用されるものであれば特に限定はなく、水；メタノール、エタノール、 $n$ -プロパノールのようなアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類等の有機溶媒又は水と上記有機溶媒との混合溶媒が好適である。

【0140】使用される塩基としては、化合物の他の部分に影響を与えないものであれば特に限定はないが、好適には、ナトリウムメトキシドのような金属アルコキシド類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩；水酸化ナトリウム、水酸化バリウムのようなアルカリ金属水酸化物又はアンモニア水、濃アンモニアメタノールのようなアンモニア類が用いられる。

【0141】反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び使用される塩基等により異なり特に限定はないが、副反応を抑制するために、通常は0乃至150℃で、1乃至10時間実施される。

【0142】上記A法乃至C法における出発原料となる化合物、すなわち、化合物(II)、(III)、

(V)、(VI)、(VII)及び(IX)は、それ自体公知の化合物であるか、公知の化合物から、公知の方法に準じて容易に得られる化合物である。

【0143】例えば、化合物(II)の製造においては、EP776893A1を参照することができ、化合物(III)の製造においては、EP776893A1及び米国特許5578593号を参照することができ、化合物(V)、(VI)、(VII)及び(XI)の製造においては、WO98/27086を参照することができる。

【0144】上記各反応終了後、目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。

【0145】例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得ら

れる。

【0146】得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックス LH-20（ファルマシア社製）、アンバーライト XAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオン HP-20（三菱化学社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体クロマトグラフィーである。）を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0147】本発明の一般式（I）を有する化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体は、NK<sub>1</sub>受容体、NK<sub>2</sub>受容体及びNK<sub>3</sub>受容体のすべてに対して強力な拮抗作用を示し、経口吸収性がよく、更に、体内動態が優れているので医薬（特に、タキキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤）として用いることができる。そのような医薬を適用し得る疾患としては、例えば、不安、うつ、精神症及び分裂症を含む中枢神経系の疾患；AIDSにおける痴呆、アルツハイマー型の老年性痴呆、アルツハイマー病、ダウン症候群、脱髄性疾患、筋萎縮性側索硬化症、神経障害、抹消神経障害、及び神経痛を含む神経変性性疾患；慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、肺炎、気管支収縮、喘息、咳を含む呼吸器疾患；炎症性大腸疾患（IBD）、乾癬、結合組織炎、骨関節炎、変性性関節炎、及び関節リウマチを含む炎症性疾患；湿疹；及び鼻炎を含むアレルギー疾患；蔓植物に対する過敏性疾患を含む過敏性疾患；結膜炎、春季結膜炎、春季カタル、種々の炎症性眼疾患に伴う血液-眼房水関門の破壊、眼房内圧上昇、縮瞳を含む眼科疾患；接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、及びその他の湿疹様皮膚炎を含む皮膚疾患；アルコール依存症を含む耽溺症；ストレスによる体性疾患；肩・手症候群を含む反射性交感神経ジストロフィー；気分変調；移植片の拒絶を含む望ましくない免疫反応及び全身性紅斑性狼瘡を含む免疫増強、或は免疫抑制に関連した疾患；内臓を調節する神経の異常による疾患、大腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病を含む消化器疾患；X線照射及び化学療法剤、毒物、毒素、妊娠、前庭障害、術後病、胃腸閉塞、胃腸運動低下、内臓痛、偏頭痛、頭蓋内圧増加、頭蓋内圧減少又は各種薬物投与に伴う副作用により誘発される嘔吐を含む嘔吐；膀胱炎、尿失禁を含む膀胱機能疾患；膠原病、強皮症、肝臓感染による好酸球増多症；狭心症、偏頭痛、及びレイノー病を含む血管拡張、或は収縮による血流の異常による疾患；偏頭痛、頭痛、歯痛を

含む痛み侵害受容の疼痛；睡眠時無呼吸症候群を挙げることができる。特に、本発明の新規な医薬は、慢性閉塞性肺疾患、喘息及び／又は気管支炎、鼻炎、アレルギー疾患、尿失禁、潰瘍性大腸炎の予防剤又は治療剤として用いることができる。

上記一般式（I）を有する化合物の投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口投与又は注射剤若しくは坐剤等による非経口投与を挙げることができる。これらの製剤は、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニト、ソルビットのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 $\alpha$ 澱粉、デキストリン、カルボキシメチルデンプンのような澱粉誘導体；結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルランのような有機系賦形剤；及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；リン酸カルシウムのようなリン酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイゾルのようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DLロイシン；脂肪酸ナトリウム塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；及び、上記澱粉誘導体を挙げることができる。）、結合剤（例えば、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。）、崩壊剤（例えば、前記賦形剤と同様の化合物、及び、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。）、安定剤（メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサル；デヒドロ酢酸；及び、ソルビン酸を挙げることができる。）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。）、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

【0148】その使用量は症状、年齢、投与方法等により異なるが、例えば、経口投与の場合には、1回当たり、下限として、0.005mg/kg体重（好ましくは、0.

10

20

30

40

50

0.1mg/kg 体重)、上限として、100mg/kg 体重(好ましくは、50mg/kg 体重)を、静脈内投与の場合には、1回当り、下限として、0.0005mg/kg 体重(好ましくは、0.001mg/kg 体重)、上限として、100mg/kg 体重(好ましくは、50mg/kg 体重)を1日当り1乃至数回症状に応じて投与することが望ましい。

【0149】以下に、実施例、製剤例、試験例を挙げ、本発明を更に具体的に説明するが、本発明は、これらに限定されるものではない。

#### 【0150】

【実施例1】 1-{2-[4-(*t*-ブトキシカルボニル)-(2R)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(2-メトキシ-5-(テトラゾール-1-イル)ベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル}スピロ[ベンゾ[c]チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)-オキシド(例示化合物番号311)

(1) 2-[4-(*t*-ブトキシカルボニル)-(2R)-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エタノール

2-[4-(2R)-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エタノール 6.00g(21.7ミリモル)を塩化メチレン100ml中に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン4.54ml(32.6ミリモル)及びジ-*t*-ブチルジカーボネート7.11g(32.6ミリモル)を加え、室温にて6時間攪拌した。反応混合物を氷冷した10%塩酸、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; *n*-ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:5)で精製し、標記化合物を白色アモルフォスとして7.16g得た(収率:86%)。

【0151】赤外吸収スペクトル  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$  (CHCl<sub>3</sub>): 2980, 1688, 1460, 1430, 1368, 1285, 1168. マススペクトルFAB (*m/z*): 376([M+H]<sup>+</sup>).

(2) 2-[4-(*t*-ブトキシカルボニル)-(2R)-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エタノール メタンスルフォネート

(1)で得られた2-[4-(*t*-ブトキシカルボニル)-(2R)-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エタノール 7.07g(18.8ミリモル)を塩化メチレン100ml中に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン3.93ml(28.2ミリモル)及びメタンスルホンクロリド2.18ml(28.2ミリモル)を加え1時間攪拌した。反応混合物を氷冷した10%塩酸、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; *n*-ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:3)で精製し、標記化合物を白色アモルフォスとして7.96g得た

(収率:93%)。

【0152】赤外吸収スペクトル  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$  (薄膜法): 2976, 1694, 1428, 1365, 1176, 1138, 1094.

マススペクトルFAB (*m/z*): 454([M+H]<sup>+</sup>).

(3) 1-{2-[4-(*t*-ブトキシカルボニル)-(2R)-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}スピロ[ベンゾ[c]チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)-オキシド

(2)で得られた2-[4-(*t*-ブトキシカルボニル)-(2R)-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エタノール メタンスルフォネート 4.27g(9.40ミリモル)、スピロ[ベンゾ[c]チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)-オキシド 塩酸塩2.66g(10.3ミリモル)、炭酸水素ナトリウム2.37g(28.2ミリモル)及びヨウ化カリウム2.34g(14.1ミリモル)を無水ジメチルホルムアミド50ml中に懸濁させ、窒素雰囲気下80℃にて8時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル150mlで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; 塩化メチレン:メタノール=20:1→10:1)で精製し、標記化合物を白色アモルフォスとして7.96g得た(収率:93%)。

【0153】マススペクトルFAB (*m/z*): 579([M+H]<sup>+</sup>).

(4) 1-{2-[4-(*t*-ブトキシカルボニル)-(2R)-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}スピロ[ベンゾ[c]チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)-オキシド

(3)で得られた1-{2-[4-(*t*-ブトキシカルボニル)-(2R)-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}スピロ[ベンゾ[c]チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)-オキシド 1.70g(2.90ミリモル)をジクロロメタン17mlに溶解し、トリフルオロ酢酸8.0mlを加えた。室温にて2時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水を加えてアルカリ性にし、ジクロロメタンで3回抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を白色結晶として1.20gを得た(収率:94%)。

【0154】<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.57-2.45 (10H, m), 2.78-3.06 (6H, m), 3.29 (1H, d, J=12.9Hz), 3.62-3.77 (2H, m), 4.01 (1H, d, J=12.9Hz), 4.33 (1H, d, J=6.7Hz), 7.22-7.53 (7H, m).

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$  (KBr): 3691, 2956, 1672, 1471, 1033.

マススペクトルFAB (*m/z*): 479([M+H]<sup>+</sup>).

(5) 1-{2-[4-(*t*-ブトキシカルボニル)-(2R)-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}スピロ[ベンゾ[c]チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)-オキシド

エニル) - 4 - (2-メトキシ-5-(テトラゾール-1-イル)ベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル}スピロ[(ベンゾ[c]チオフェン-1(3H), 4'-ビペリジン)]-(2S)-オキシド

(4)で得られた1-{2-[(2R)-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}スピロ[(ベンゾ[c]チオフェン-1(3H), 4'-ビペリジン)]-(2S)-オキシド 47.9 mg (0.10ミリモル)及び2-メトキシ-5-(テトラゾール-1-イル)安息香酸 24.2 mg (0.11ミリモル)をテトラヒドロフラン 1.0 mlに溶解し、更に、シアノホスホン酸ジエチル 0.030 ml (0.20ミリモル)及びトリエチルアミン 0.027 ml (0.20ミリモル)を加え室温で15時間攪拌した。\*

元素分析値; (C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Sとして%)

計算値: C: 58.15, H: 5.03, N: 12.33, S: 4.70, Cl: 10.40

実測値: C: 57.26, H: 5.32, N: 11.36, S: 4.09, Cl: 9.02。

【0156】

【実施例2】 1-{2-[(2R)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(2-メトキシ-5-(テトラゾール-1-イル)ベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル}スピロ[(2S)-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ビペリジン] (例示化合物番号308)

(1) 1-{2-[4-(t-ブトキシカルボニル)-(2R)-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}スピロ[(2S)-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ビペリジン]

2-[4-(t-ブトキシカルボニル)-(2R)-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エタノール メタンスルフォネート 3.50 g (7.70ミリモル)及びスピロ[(2S)-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ビペリジン] 塩酸塩 1.93 g (8.48ミリモル)を用いて「実施例1-(3)」と同様に反応を行なって、標記化合物を白色アモルフォスとして3.03 g得た (収率: 70%)。

【0157】赤外吸収スペクトル  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup> (KBr): 3445, 2930, 1693, 1427, 1169.

マススペクトルFAB (m/z): 561 ([M+H]<sup>+</sup>).

(2) 1-{2-[(2R)-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}スピロ[(2S)-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ビペリジン]

(1)で得られた1-{2-[4-(t-ブトキシカルボニル)-(2R)-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}スピロ[(2S)-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ビペリジン] 2.50 g (4.45ミリモル)を用いて、「実施例1-(4)」と同様に反応を行なって、標記化合物を白色結晶として1.95 g得た (収率: 95%)。

【0158】<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDC

\* この反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物を分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: 塩化メチレン: メタノール = 10:1) で精製し、標記化合物を白色アモルフォスとして46.4 mgを得た (収率: 68%)。

【0155】[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +12.8 (c=0.06, メタノール)

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.86-2.52 (8H, m), 2.72-5.18 (15H, m), 6.94-7.91 (10H, m), 8.86-8.94 (1H, m).

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup> (KBr): 3453, 3073, 2924, 1734, 1638, 1508, 1473, 1259, 1091, 1047.

マススペクトルFAB (m/z): 681 ([M+H]<sup>+</sup>)

1<sub>s</sub>) δ ppm: 1.57-2.42 (11H, m), 2.76-3.01 (7H, m), 3.22 (1H, d, J=12.8Hz), 3.27 (1H, dd, J=5.7, 16.5Hz), 3.63-3.78 (2H, m), 4.41 (1H, dd, J=3.0, 5.7Hz), 7.17-7.24 (5H, m), 7.46 (1H, d, J=8.6Hz), 7.52 (1H, d, J=1.8Hz).

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup> (KBr): 3614, 2953, 1672, 1472, 1138.

マススペクトルFAB (m/z): 461 ([M+H]<sup>+</sup>).

(3) 1-{2-[(2R)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(2-メトキシ-5-(テトラゾール-1-イル)ベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル}スピロ[(2S)-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ビペリジン]

(2)で得られた1-{2-[(2R)-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}スピロ[(2S)-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ビペリジン] 46.1 mg (0.10ミリモル)及び2-メトキシ-5-(テトラゾール-1-イル)安息香酸 24.2 mg (0.11ミリモル)を用いて「実施例1-(5)」と同様に反応を行なって、標記化合物を白色アモルフォスとして37.8 mgを得た (収率: 57%)。

【0159】[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +26.2 (c=0.75, メタノール)

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.37-2.41 (10H, m), 2.57-4.03 (12H, m), 4.30-4.52 (2H, m), 4.96 (1H, br. s), 6.96-7.92 (10H, m), 8.86-9.08 (1H, m).

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup> (KBr): 3435, 2925, 1733, 1634, 1508, 1475, 1440, 1376, 1259, 1091, 1051.

マススペクトルFAB (m/z): 663 ([M+H]<sup>+</sup>)

元素分析値; (C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>・H<sub>2</sub>Oとして%)

計算値 : C : 59.91, H : 5.62, N : 12.33, Cl : 10.40  
 実測値 : C : 60.05, H : 5.69, N : 11.26, Cl : 9.79.

【0160】

【実施例3】 1-(2-[ (3R) -(3,4-ジクロロフェニル)-1-(2-メトキシ-5-(テトラゾール-1-イル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル]エチル)スピロ[ベンゾ[c]チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)-オキシド (例示化合物番号7)

(1) 2-[1-(t-ブトキシカルボニル)-(3S)-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-3-イル]エタノール

1 規定水酸化ナトリウム水溶液100mlに、2-[ (3S) -(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-3-イル]エタノール (2R, 3R) -ジ- (4-メトキシ)ベンゾイル酒石酸塩7.54g (11.1ミリモル)、ジ-t-ブチルジカーボネート3.63g (16.6ミリモル)を氷冷下に加え、その後室温で2時間攪拌し、反応液を塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3:1~1:2)により精製して、標記化合物を白色アモルフォスとして2.43gを得た (収率:61%)。

【0161】 $[\alpha]_D^{25} + 54.3$  ( $c=1.32$ , メタノール)

$^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.15-1.25 (1H, m), 1.46及び1.49 (計9H, s), 1.86-1.97 (1H, m), 2.20-2.26 (3H, m), 3.20-3.75 (6H, m), 7.08 (1H, dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$  (薄膜法): 3426, 2977, 2934, 2885, 1677, 1476, 1415, 1174, 1142, 1051, 1029.

マスペクトルFAB ( $m/z$ ): 360 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

(2) 2-[1-(t-ブトキシカルボニル)-(3S)-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-3-イル]エタノール メタンスルフォネート

(1)で得られた2-[1-(t-ブトキシカルボニル)-(3S)-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-3-イル]エタノール 2.96g (8.19ミリモル)を塩化メチレン40mlに溶解し、トリエチルアミン1.70ml (12.2ミリモル)及びメタンスルフォニルクロリド 0.82ml (10.6ミリモル)を氷冷下に加えた。窒素雰囲気下、氷冷下2時間攪拌した後、反応液に水を加え、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3:1~1:1)により精製して、標記化合物を白色アモルフォスと

して3.15gを得た (収率:88%)。

【0162】

$[\alpha]_D^{25} + 39.0$  ( $c=1.02$ , メタノール).

【0163】 $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.46及び1.50 (計9H, s), 2.04-2.30 (4H, m), 2.91及び2.92 (計3H, s), 3.26-3.52 (2H, m), 3.52-3.80 (2H, m), 3.85-4.10 (2H, m), 7.08 (1H, dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ ), 7.30-7.35 (1H, m), 7.44 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$  (KBr): 2977, 1690, 1476, 1406, 1358, 1176, 1143.

マスペクトルFAB ( $m/z$ ): 438 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

(3) 1-(2-[1-(t-ブトキシカルボニル)-(3R)-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-3-イル]エチル)スピロ[ベンゾ[c]チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)-オキシド

(2)で得られた2-[1-(t-ブトキシカルボニル)-(3S)-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-3-イル]エタノール メタンスルフォネート475mg (1.08ミリモル)、スピロ[ベンゾ[c]チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)-オキシド 塩酸塩308mg (1.19ミリモル)、炭酸水素ナトリウム273mg (3.25ミリモル)及びよう化カリウム273mg (1.64ミリモル)をジメチルアセトアミド7.0mlに懸濁させ、窒素雰囲気下80℃で8時間攪拌した。反応溶液を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1:1~酢酸エチル/メタノール=20:1)により精製して、標記化合物を白色アモルフォスとして136mgを得た (収率:22%)。

【0164】 $[\alpha]_D^{25} + 32.3$  ( $c=0.48$ , メタノール)

$^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.47及び1.57 (計9H, s), 1.45-1.65 (2H, m), 1.80-2.45 (10H, m), 2.70-2.95 (2H, m), 3.25-3.68 (4H, m), 3.97 (1H, d,  $J=16.8\text{Hz}$ ), 4.31 (1H, d,  $J=16.8\text{Hz}$ ), 7.04-7.10 (1H, m), 7.25-7.37 (5H, m), 7.39-7.43 (1H, m).

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$  (KBr): 3446, 2929, 1694, 1474, 1402, 1256, 1170, 1142.

マスペクトルFAB ( $m/z$ ): 563 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

(4) 1-(2-[ (3S) -(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-3-イル]エチル)スピロ[ベンゾ[c]チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)-オキシド 二塩酸塩

(3)で得られた1-(2-[1-(t-ブトキシカル

ボニル) - (3R) - (3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-3-イル] エチル} スピロ [ベンゾ [c] チオフェン-1 (3H), 4'-ピペリジン] - (2S) - オキシド 120 mg (0.21ミリモル) をエタノール 3.0 ml に溶解し、4 規定塩酸ジオキサノール溶液 1.20 ml (4.80ミリモル) を氷冷下に加え、その後室温で一昼夜攪拌した。反応液を減圧下留去し、標記化合物を白色結晶として 110 mg を得た (収率: 96%)。

(5) 1- {2- [(3R) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 1- (2-メトキシ-5- (テトラゾール-1-イル) ベンゾイル) ピロリジン-3-イル] エチル} スピロ [ (2S) - ヒドロキシ] インダン-1, 4'-ピペリジン] - (2S) - オキシド

(4) で得られた 1- {2- [(3S) - (3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-3-イル] エチル} スピロ [ベンゾ [c] チオフェン-1 (3H), 4'-ピペリジン]

元素分析値; (C<sub>33</sub> H<sub>34</sub> Cl<sub>2</sub> N<sub>6</sub> O<sub>3</sub> S+H<sub>2</sub>O として%)

計算値: C: 57.98, H: 5.31, N: 12.29, S: 4.69, Cl: 10.37

実測値: C: 58.62, H: 5.48, N: 11.52, S: 4.29, Cl: 9.98。

【0166】

【実施例 4】 1- {2- [(3R) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 1- (2-メトキシ-5- (テトラゾール-1-イル) ベンゾイル) ピロリジン-3-イル] エチル} スピロ [ (2S) - ヒドロキシ] インダン-1, 4'-ピペリジン] (例示化合物番号 4)

(1) 1- {2- [1- (t-ブトキシカルボニル) - (3R) - (3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-3-イル] エチル} スピロ ( (2S) - ヒドロキシ) インダン-1, 4'-ピペリジン]

2- [1- (t-ブトキシカルボニル) - (3S) - (3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-3-イル] エタノール メタンスルフォネート 469 mg (1.07ミリモル)、スピロ ( (2S) - ヒドロキシ) インダン-1, 4'-ピペリジン 塩酸塩 283 mg (1.18ミリモル) を用いて、「実施例 3- (3)」と同様に反応を行って、標記化合物を白色アモルフォスとして 181 mg を得た (収率: 31%)。

【0167】 [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 52.0 (c=0.46, メタノール)

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.46 及び 1.50 (計 9H, s), 1.55-1.75 (3H, m), 1.80-2.35 (10H, m), 2.55-2.85 (3H, m), 3.20-3.75 (5H, m), 4.38-4.45 (1H, m), 7.04-7.10 (1H, m), 7.13-7.32 (5H, m), 7.40 (1H, d, J=8.8Hz)。

赤外吸収スペクトル ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> (KBr): 3432, 2929, 1695, 1476, 1405, 1256, 1170, 1143。

マススペクトル FAB (m/z): 545 ([M+H]<sup>+</sup>)。

(2) 1- {2- [(3S) - (3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-3-イル] エチル} スピロ ( (2

\* リジン] - (2S) - オキシド 二塩酸塩 53.6 mg (0.10ミリモル) 及び 2-メトキシ-5- (テトラゾール-1-イル) 安息香酸 24.2 mg (0.11ミリモル) を用いて「実施例 1- (5)」と同様に反応を行なって、標記化合物を白色アモルフォスとして 43.3 mg を得た (収率: 65%)。

【0165】 [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 4.69 (c=0.15, メタノール)

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.79-2.48 (10H, m), 2.68-3.15 (3H, m), 3.19-3.52 (2H, m), 3.57-4.38 (8H, m), 7.04-7.84 (10H, m), 8.86-8.94 (1H, m)。

赤外吸収スペクトル ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> (KBr): 3448, 3072, 2946, 1733, 1635, 1508, 1472, 1456, 1441, 1257, 1047, 1029。

マススペクトル FAB (m/z): 665 ([M+H]<sup>+</sup>)

S) - ヒドロキシ] インダン-1, 4'-ピペリジン 二塩酸塩

(1) で得られた 1- {2- [1- (t-ブトキシカルボニル) - (3R) - (3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-3-イル] エチル} スピロ ( (2S) - ヒドロキシ) インダン-1, 4'-ピペリジン 166 mg (0.32ミリモル) を用いて、「実施例 3- (4)」と同様に反応を行い、標記化合物を白色結晶として 156 mg を得た (収率: 99%)。

(3) 1- {2- [(3R) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 1- (2-メトキシ-5- (テトラゾール-1-イル) ベンゾイル) ピロリジン-3-イル] エチル} スピロ [ (2S) - ヒドロキシ] インダン-1, 4'-ピペリジン]

(2) で得られた 1- {2- [(3S) - (3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-3-イル] エチル} スピロ [ ( (2S) - ヒドロキシ) インダン-1, 4'-ピペリジン] 二塩酸塩 51.8 mg (0.10ミリモル) 及び 2-メトキシ-5- (テトラゾール-1-イル) 安息香酸 24.2 mg (0.11ミリモル) を用いて「実施例 1- (5)」と同様に反応を行なって、標記化合物を白色アモルフォスとして 46.6 mg を得た (収率: 72%)。

【0168】 [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> + 30.7 (c=0.39, メタノール)

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.85-2.38 (12H, m), 2.53-3.88 (4H, m), 3.18-4.03 (8H, m), 4.31-4.45 (1H, m), 7.00-7.81 (10H, m), 8.95 (1H, br. s)。

赤外吸収スペクトル ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> (KBr): 3420, 2936,

1733, 1630, 1509, 1474, 1459, 1441, 1257, 1092, 1027, 820.

マスペクトルFAB (m/z): 647 ([M+H]<sup>+</sup>)

元素分析値; (C<sub>34</sub> H<sub>36</sub> Cl<sub>2</sub> N<sub>3</sub> O<sub>3</sub> + 3/2H<sub>2</sub>Oとして%)

計算値: C: 60.53, H: 5.87, N: 12.46, Cl: 10.51

実測値: C: 62.05, H: 5.87, N: 11.86, Cl: 10.5

2。

【0169】

【実施例5】 1- {2- [(2R) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4- (2-メトキシ-5- (テトラゾール-1-イル) ベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル} - 3-オキソ-3, 4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1 (2H), 4'-ビペリジン] (例示化合物番号309)

(1) 1- {2- [4- (t-ブトキシカルボニル) - (2R) - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル} - 3-オキソ-3, 4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1 (2H), 4'-ビペリジン]

2- [4- (t-ブトキシカルボニル) - (2R) - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エタノール メタンスルフォネート 909mg (2.00ミリモル) 及び3-オキソ-3, 4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1 (2H), 4'-ビペリジン] 476mg (2.20ミリモル) を用いて「実施例1- (3)」と同様に反応を行なって、標記化合物を白色アモルフォスとして483mg得た (収率: 42%)。

【0170】赤外吸収スペクトル  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$  (KBr): 1694, 1669, 1427, 1169, 1135, 1092,

【0171】マスペクトルFAB (m/z): 574 ([M+H]<sup>+</sup>)。 30

(2) 1- {2- [(2R) - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル} - 3-オキソ-3, 4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1 (2H), 4'-ビペリジン] 二塩酸塩

(1) で得られた1- {2- [4- (t-ブトキシカルボニル) - (2R) - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル} - 3-オキソ-3, 4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1 (2H), 4'-ビペリジン] 483mg (0.84ミリモル) をエタノール5.0mlに溶解し、4規定塩酸ジオキサン溶液 1.0mlを0℃で加えた後、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、ヘキサンで洗浄し、標記化合物を白色結晶として483mg得た (収率: 95%)。

【0172】<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, DMSO)  $\delta$  ppm: 1.82-1.99 (2H, m), 2.18-4.07 (18H, m), 7.16-8.12 (7H, m), 9.08-9.42 (2H, m), 9.97-10.8 (1H, m), 11.34 (1H, br. s).

マスペクトルFAB (m/z): 474 (フリー体として[M+H]<sup>+</sup>)。

(3) 1- {2- [(2R) - (3, 4-ジクロロ

フェニル) - 4- (2-メトキシ-5- (テトラゾール-1-イル) ベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル} - 3-オキソ-3, 4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1 (2H), 4'-ビペリジン]

(2) で得られた1- {2- [(2R) - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル} - 3-オキソ-3, 4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1 (2H), 4'-ビペリジン] 二塩酸塩 54.7mg (0.10ミリモル) 及び2-メトキシ-5- (テトラゾール-1-イル) 安息香酸 24.2mg (0.11ミリモル) を用いて「実施例1- (5)」と同様に反応を行なって、標記化合物を白色アモルフォスとして40.6mgを得た (収率: 60%)。

【0173】

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> -0.385 (c=0.27, メタノール)

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.68-1.82 (2H, m), 1.91-2.39 (8H, m), 2.67-2.94 (2H, m), 3.10-4.01 (10H, m), 4.46-5.12 (1H, m), 6.29 (1H, br. s), 6.92-7.78 (10H, m), 8.85-8.96 (1H, m).

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$  (KBr): 3084, 2926, 1668, 1642, 1508, 1473, 1440, 1382, 1259, 1091, 754.

マスペクトルFAB (m/z): 676 ([M+H]<sup>+</sup>)

元素分析値; (C<sub>34</sub> H<sub>36</sub> Cl<sub>2</sub> N<sub>3</sub> O<sub>4</sub> + 3/2H<sub>2</sub>Oとして%)

計算値: C: 58.04, H: 5.44, N: 13.93, Cl: 10.51

実測値: C: 58.42, H: 5.49, N: 13.55, Cl: 9.03.

【0174】

【実施例6】 1- {2- [(2R) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4- (2-メトキシ-5- (テトラゾール-1-イル) ベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル} スピロ [1, 4-ジヒドロベンゾ [d] [1, 3] オキサジン-2-オン-1, 4'-ビペリジン] (例示化合物番号310)

(1) 1- {2- [4- (t-ブトキシカルボニル) - (2R) - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル} スピロ [1, 4-ジヒドロベンゾ [d] [1, 3] オキサジン-2-オン-1, 4'-ビペリジン]

2- [4- (t-ブトキシカルボニル) - (2R) - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エタノール メタンスルフォネート 590mg (1.30ミリモル) 及びスピロ [1, 4-ジヒドロベンゾ [d] [1, 3] オキサジン-2-オン-1, 4'-ビペリジン] 311mg (1.43ミリモル) を用いて「実施例1- (3)」と同様に反応を行なって、標記化合物を白色アモルフォスとして285mg得た (収率: 38%)。

【0175】赤外吸収スペクトル  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$  (KBr): 3258, 2972, 2929, 1721, 1699, 1428, 1244, 1169.

マスペクトルFAB (m/z): 576 ([M+H]<sup>+</sup>)。

(2) 1- {2- [ (2R) - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル} スピロ [1, 4-ジヒドロベンゾ [d] [1, 3] オキサジン-2-オン-1, 4'-ビペリジン] 二塩酸塩

(1) で得られた 1- {2- [ (2R) - (3, 4-ジクロロフェニル) -4- (t-ブトキシカルボニル) モルホリン-2-イル] エチル} スピロ [1, 4-ジヒドロベンゾ [d] [1, 3] オキサジン-2-オン-1, 4'-ビペリジン] 285 mg (0.49 ミリモル) を用いて「実施例 5-(2)」と同様の反応を行なって、標記化合物を白色結晶として 252 mg 得た (収率: 93%)。

【0176】<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, DMSO) δ ppm: 2.07-3.60 (16H, m), 3.78-3.91 (1H, m), 4.01-4.14 (1H, m), 6.89-7.34 (7H, m), 9.10-10.16 (2H, m), 10.42 (1H, br. s), 11.38 (1H, br. s).

赤外吸収スペクトル ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> (KBr): 3419, 3262, 3127, 2956, 2928, 1724, 1637, 1599, 1506, 1472, 1257, 1091, 1049, 755.

マスマスペクトル FAB (m/z): 476 (フリー体として [M+H]<sup>+</sup>).

(3) 1- {2- [ (2R) - (3, 4-ジクロロフェニル) -4- (2-メトキシ-5- (テトラゾール-1-イル) ベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル} スピロ [1, 4-ジヒドロベンゾ [d] [1, 3] オキサジン-2-オン-1, 4'-ビペリジン]

(2) で得られた 1- {2- [ (2R) - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル} スピロ [1, 4-ジヒドロベンゾ [d] [1, 3] オキサジン-2-オン-1, 4'-ビペリジン] 二塩酸塩 54.9 mg (0.10 ミリモル) 及び 2-メトキシ-5- (テトラゾール-1-イル) 安息香酸 24.2 mg (0.11 ミリモル) を用いて「実施例 1-(5)」と同様に反応を行なって、標記化合物を白色アモルフォスとして 42.1 mg を得た (収率: 62%)。

【0177】

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -0.739 (c=0.33, メタノール)

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.91-2.17 (4H, m), 2.21-2.82 (6H, m), 3.13-4.04 (10H, m), 4.43-5.08 (1H, m), 6.74-7.78 (11H, m), 8.88 -8.97 (1H, m).

赤外吸収スペクトル ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> (KBr): 3419, 3262, 3127, 2956, 2928, 1724, 1637, 1599, 1506, 1472, 1257, 1091, 1049, 755.

マスマスペクトル FAB (m/z): 678 ([M+H]<sup>+</sup>)

元素分析値; (C<sub>33</sub> H<sub>33</sub> Cl<sub>2</sub> N<sub>7</sub> O<sub>5</sub> + 2H<sub>2</sub>O として%)

計算値: C: 55.47, H: 5.22, N: 12.72, Cl: 9.42

実測値: C: 55.20, H: 5.22, N: 12.44, Cl: 9.23.

【0178】

【実施例 7】 1- {2- [ (3R) - (3, 4-ジク

ロロフェニル) -1- (2-メトキシ-5- (テトラゾール-1-イル) ベンゾイル) ピロリジン-3-イル] エチル} -3-オキソ-3, 4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1 (2H), 4'-ビペリジン] (例示化合物番号 5)

(1) 1- {2- [1- (t-ブトキシカルボニル) - (3R) - (3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-3-イル] エチル} -3-オキソ-3, 4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1 (2H), 4'-ビペリジ

ン]  
2- [1- (t-ブトキシカルボニル) - (3S) - (3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-3-イル] エタノール メタンスルフォネート 964 mg (2.20 ミリモル) 及び 3-オキソ-3, 4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1 (2H), 4'-ビペリジン] 523 mg (2.42 ミリモル) を用いて「実施例 3-(3)」と同様に反応を行なって、標記化合物を白色アモルフォスとして 246 mg を得た (収率: 20.0%)。

(2) 1- {2- [ (3S) - (3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-3-イル] エチル} -3-オキソ-3, 4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1 (2H), 4'-ビペリジン] 二塩酸塩

(1) で得られた 1- {2- [1- (t-ブトキシカルボニル) - (3R) - (3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-3-イル] エチル} -3-オキソ-3, 4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1 (2H), 4'-ビペリジン] 220 mg (0.39 ミリモル) を用いて「実施例 3-(4)」と同様に反応を行なって、標記化合物を白色結晶として 205 mg を得た (収率: 98.0%)。

(3) 1- {2- [ (3R) - (3, 4-ジクロロフェニル) -1- (2-メトキシ-5- (テトラゾール-1-イル) ベンゾイル) ピロリジン-3-イル] エチル} -3-オキソ-3, 4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1 (2H), 4'-ビペリジン]

(2) で得られた 1- {2- [ (3S) - (3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-3-イル] エチル} -3-オキソ-3, 4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1 (2H), 4'-ビペリジン] 二塩酸塩 53.1 mg (0.10 ミリモル) 及び 2-メトキシ-5- (テトラゾール-1-イル) 安息香酸 24.2 mg (0.11 ミリモル) を用いて「実施例 1-(5)」と同様に反応を行なって、標記化合物を白色アモルフォスとして 39.6 mg を得た (収率: 60%)。

【0179】<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.50-2.35 (12H, m), 2.65-2.90 (2H, m), 3.20-4.20 (9H, m), 6.25-6.40 (1H, m), 7.00-7.80 (10H, m), 8.90-9.00 (1H, m).

赤外吸収スペクトル ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> (KBr): 3409, 3246,



3083, 2926, 1668, 1508, 1258.

マスペクトルFAB (m/z): 660 ([M+H]<sup>+</sup>).

【0180】

【実施例8】 1-{2-[ (3R) - (3, 4-ジクロロフェニル) -1-(2-メトキシ-5-(テトラゾール-1-イル) ベンゾイル) ピロリジン-3-イル] エチル}スピロ [1, 4-ジヒドロベンゾ [d] [1, 3] オキサジン-2-オン-1, 4'-ピペリジン]

(例示化合物番号6)

(1) 1-{2-[1-(t-ブトキシカルボニル) - (3R) - (3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-3-イル] エチル}スピロ [1, 4-ジヒドロベンゾ [d] [1, 3] オキサジン-2-オン-1, 4'-ピペリジン]

2-[1-(t-ブトキシカルボニル) - (3S) - (3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-3-イル] エタノール メタンスルフォネート 911mg (2.08ミリモル) 及びスピロ [1, 4-ジヒドロベンゾ [d] [1, 3] オキサジン-2-オン-1, 4'-ピペリジン] 500mg (2.29ミリモル) を用いて「実施例3-(3)」と同様にして、標記化合物を白色アモルフォスとして210mgを得た(収率: 18.0%)。

(2) 1-{2-[ (3S) - (3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-3-イル] エチル}スピロ [1, 4-ジヒドロベンゾ [d] [1, 3] オキサジン-2-オン-1, 4'-ピペリジン] 二塩酸塩

(1) で得られた1-{2-[1-(t-ブトキシカルボニル) - (3R) - (3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-3-イル] エチル}スピロ [1, 4-ジヒドロベンゾ [d] [1, 3] オキサジン-2-オン-1, 4'-ピペリジン] 200mg (0.36ミリモル) を用いて、「実施例3-(4)」と同様に反応を行なって、標記化合物を白色結晶として188mgを得た(収率: 99.0%)。

(3) 1-{2-[ (3R) - (3, 4-ジクロロフェニル) -1-(2-メトキシ-5-(テトラゾール-1-イル) ベンゾイル) ピロリジン-3-イル] エチル}スピロ [1, 4-ジヒドロベンゾ [d] [1, 3] オキサジン-2-オン-1, 4'-ピペリジン]

1-{2-[ (3S) - (3, 4-ジクロロフェニル) ピロリジン-3-イル] エチル}スピロ [1, 4-ジヒドロベンゾ [d] [1, 3] オキサジン-2-オン-1, 4'-ピペリジン] 二塩酸塩 53.3mg (0.10ミリモル) 及び2-メトキシ-5-(テトラゾール-1-イル) 安息香酸 24.2mg (0.11ミリモル) を用いて「実施例1-(5)」と同様に反応を行なって、標記化合物を白色アモルフォスとして41.7mgを得た(収率: 63%)。

【0181】<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDC 50

1) δ ppm: 1.80-2.85 (14H, m), 3.20-4.10 (7H, m), 6.77-6.82 (1H, m), 7.00-7.95 (10H, m), 8.95-9.00 (1H, m).

赤外吸収スペクトル ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> (KBr): 3421, 3252, 3101, 2928, 1725, 1631, 1507, 1472, 1256.

マスペクトルFAB (m/z): 662 ([M+H]<sup>+</sup>).

【0182】

【製剤例】本発明の前記一般式(I)を有する化合物、その薬理上許容される塩又は誘導体を有効成分として含有する製剤は、例えば次の方法により製造することができる。

【0183】

【製剤例1】 散剤

実施例1の化合物 5g、乳糖 895gおよびトウモロコシデンプン 100gをブレンダーで混合すると、散剤が得られる。

【0184】

【製剤例2】 顆粒剤

実施例2の化合物 5g、乳糖 865gおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 100gを混合した後、10%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 300gを加えて練合する。これを出し造粒機を用いて造粒し、乾燥すると顆粒剤が得られる。

【0185】

【製剤例3】 カプセル剤

実施例3の化合物 5g、乳糖 115g、トウモロコシデンプン 58gおよびステアリン酸マグネシウム 2gをV型混合機を用いて混合した後、3号カプセルに180mgずつ充填するとカプセル剤が得られる。

【0186】

【製剤例4】 錠剤

実施例4の化合物 5g、乳糖 90g、トウモロコシデンプン 34g、結晶セルロース 20gおよびステアリン酸マグネシウム 1gをブレンダーで混合した後、錠剤機で打錠すると錠剤が得られる。

【0187】

【試験例】

【0188】

【試験例1】 NK<sub>1</sub>受容体結合試験

(a) 粗肺膜標本の作製

Hartley 系雄性モルモットの肺より粗膜標本作製した。即ち、クロロホルム麻酔下に、腹部大静脈より放血殺し、速やかに肺気道組織を摘出した。

【0189】摘出肺は緩衝液①(50mMトリス-塩酸、pH7.4)で灌流した後、細切し、更に、緩衝液②(120mM塩化ナトリウム及び5mM塩化カリウム含有緩衝液①)中で、ポリトロンを用いてホモゲナイズした。

【0190】ホモジネートより、ナイロンメッシュ(50μm)濾過にて、組織塊を除去し、遠心分離した(3

0, 000 x g、30分、4℃)。

【0191】ペレットを、氷冷緩衝液③(10mM EDTA及び300mM塩化カリウム含有緩衝液①)に再浮遊し、4℃で、60分静置した後、2回遠心洗浄した(30, 000 x g、15分、4℃)。

【0192】粗膜標本は、使用するまで、-80℃で保存した。

#### (b) 受容体結合試験

被験薬物と、 $[^3\text{H}]$ -サブスタンスP(最終濃度1nM)の混合液250 $\mu$ l(50mMトリス塩酸、pH 7.4、6mM塩化マンガン、800 $\mu$ g/ml BSA、8 $\mu$ g/ml キモスタチン、8 $\mu$ g/ml ロイペプチン、80 $\mu$ g/ml バシトラシン、20 $\mu$ g/ml ホスホラミドン)に、粗肺膜標本液250 $\mu$ lを加え、室温で、30分インキュベートした。

【0193】反応後、自動濾過装置(Brandel社)を用いて、GF/Bガラス繊維フィルター(Whatman社)上に膜成分を回収した。

【0194】尚、ガラスフィルターは、非特異結合を低く抑えるため、0.1%ポリエチレンイミン液で、約4時間前処理して用いた。

【0195】膜成分回収フィルターを、ピコフロー4mlを含むミニプラスチックバイアルに移し、液体シンチレーション・カウンター(ベックマン社、LSC3500)にて放射活性を測定した。被験薬物添加群及び、被験薬物非添加群における測定値に基づいて、50%結合濃度(IC<sub>50</sub>)を求めた。

被験薬物	IC <sub>50</sub> (ng/ml)
実施例4の化合物	0.88

【0196】

#### 【試験例2】 NK<sub>2</sub>受容体結合試験

##### (a) 粗回腸膜標本の作製

Hartley 系雄性モルモットの回腸より粗膜標本作製した。即ち、クロロホルム麻酔下に、腹部大静脈より放血殺し、速やかに回腸を摘出した。

【0197】摘出回腸は、スライドガラスを用いて、内腔の内容物、分泌物、上皮を擦過、剥離し、緩衝液①(50mMトリス塩酸、pH7.4)中で細切後、更に、緩衝液②(120mM塩化ナトリウム及び5mM塩化カリウム含有緩衝液①)中で、ポリトロンを用いてホモゲナイズした。

【0198】ホモジネートより、ナイロンメッシュ(50 $\mu$ m)濾過にて、組織塊を除去し、遠心分離した(30, 000 x g、30分、4℃)。

【0199】ペレットを、氷冷緩衝液③(10mM EDTA及び300mM塩化カリウム含有緩衝液①)に再浮遊し、4℃で、60分静置した後、2回遠心洗浄した

(30, 000 x g、15分、4℃)。

【0200】粗膜標本は、使用するまで、-80℃で保存した。

#### (b) 受容体結合試験

被験薬物と、 $[^3\text{H}]$ -SR-48968(アマシャム社、最終濃度1nM)の混合液250 $\mu$ l(50mMトリス塩酸、pH7.4、6mM塩化マンガン、800 $\mu$ g/ml BSA、8 $\mu$ g/ml キモスタチン、8 $\mu$ g/ml ロイペプチン、80 $\mu$ g/ml バシトラシン、20 $\mu$ g/ml ホスホラミドン)に、粗回腸膜標本液250 $\mu$ lを加え、室温で、30分インキュベートした。

【0201】反応後、自動濾過装置(Brandel社)を用いて、GF/Bガラス繊維フィルター(Whatman社)上に膜成分を回収した。

【0202】尚、ガラスフィルターは、非特異結合を低く抑えるため、0.1%ポリエチレンイミン液で、約4時間前処理して用いた。

【0203】膜成分回収フィルターを、ピコフロー4mlを含むミニプラスチックバイアルに移し、液体シンチレーション・カウンター(ベックマン社、LSC3500)にて放射活性を測定した。被験薬物添加群及び、被験薬物非添加群における測定値に基づいて、50%結合濃度(IC<sub>50</sub>)を求めた。

【0204】

#### 【試験例3】 血管透過性亢進の抑制試験

健常モルモット(体重400g前後、ハートレー系雄性モルモット)を用い、NK<sub>1</sub>受容体作動薬であるsubstance P(SP)による血管透過性亢進に対する抑制作用を漏出色素量を指標として調べた。ペントバルビタール(30mg/kg、i.p.)で麻酔したモルモットの大腿静脈内に色素(Evans blue: 40mg/kg、i.v.)を投与し、直ちにSP(1 $\mu$ g/kg)を静脈注射することにより、血管透過性の亢進を惹起した。15分後、モルモットをクロロホルム麻酔下に致死させ、主気管部位に漏出した色素量をHarada法(J. Pharm. Pharmacol. 23, 218(1971))に従って測定した。被験薬物は、0.5%のトラガント懸濁液に懸濁させ、SPによる惹起の1時間前に経口投与した。

【0205】抑制作用は、被験薬物投与モルモットの漏出色素量より求めた。

【0206】

#### 【試験例4】 気道収縮の抑制試験

健常モルモット(体重500g前後、ハートレー系雄性モルモット)を用い、NK<sub>2</sub>受容体作動剤であるneurokinin A(NKA)による気道収縮に対する被験薬物の抑制効果をKonzett-Roessler(Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Pathol. pharmacol. 195, 71(1940))の変法に準じて、気道内圧を指標として調べた。

【0207】即ち、ペントバルビタール(30mg/kg

g, i. p.) で麻酔したモルモットに気道カニューレを装着して、ガラミン (gallamine 20mg/kg, i. v.) で処置した後、速やかに8ml/kg、60回/分の陽圧呼吸 (Ugo-Basile, 7025) を施した。人工呼吸時の気道内圧は、気管カニューレの側枝に装着した圧カトランデューサー (日本電工、TP-200T) を介して増幅、受感 (日本電工、AP-601G) して、レコーダー (日本電工、WT-685G) に記録した。アトロピン (1mg/kg, i. v.) 及びプロプラノロール (1mg/kg, i. v.) で前処理し、5分後にNKAを4μg/kg静脈内投与して気道収縮を惹起し、以後10分間の気道内圧を測定した。被験薬物は、試験例3と同様に調製し、NKAによる惹起の1時間前に経口投与した。

【0208】抑制作用は被検薬物投与群と非投与群の気道内圧面積値より求めた。

【0209】

【試験例5】NK<sub>3</sub>受容体結合試験

(a) 脳粗膜標本の作製

ハートレー系雄性モルモットの脳より、粗膜標本を作製した。

【0210】すなわち、ハートレー系雄性モルモットを、クロロホルム麻酔下に腹部大静脈より放血致死させ、右心室より緩衝液① (50mMトリス塩酸、pH 7.4) で灌流後、速やかに脳を摘出した。摘出した脳を、緩衝液② (120mM塩化ナトリウム及び5mM塩化カリウム含有緩衝液①) 中で、ポリトロン (Kine-matic社) を用いてホモジナイズした後、ガーゼ及びナイロンメッシュ (50μm) で濾過して、組織塊を除去し、濾液を遠心分離 (30,000g、30分、4℃) した。得られたペレット (膜成分) を氷冷緩衝液③ (10mM EDTA及び300mM塩化カリウム含有緩衝液①) に浮遊させ、4℃で、60分間静置した後、遠心分離 (30,000g、15分、4℃) により2回洗浄した。これを緩衝液①に浮遊させて粗膜標本とし、受容体結合試験に使用するまで-80℃で保存した。

(b) 受容体結合試験

反応に用いる試験管は、あらかじめ、5mg/ml ウシ血清アルブミン (BSA) を含有する緩衝液①で前処理した。<sup>3</sup>H-センクタイド、6mM 塩化マンガン、800μg/ml BSA、8μg/ml キモスタチン、8μg/ml ロイペプチン、80μg/ml バントラシン及び20μg/ml ホスホラミドンを含有する緩衝液① 100μlに、400μg/ml BSAを含有する緩衝液① 150μl及び被検薬物を加え、更に、脳粗膜標本 (タンパク濃度を1mg/mlに調整したもの) 250μlを加えて反応を開始した (このとき、反応相中の<sup>3</sup>H-センクタイドの最終濃度は、2.5nMである。)

【0211】室温で、60分間インキュベートした後、自動濾過装置 (Brandel社) を用いて、0.1% ポリエチレンイミンで4時間以上前処理を行ったGF/Bガラス繊維フィルター (Whatman社) 上に膜成分を回収し、氷冷した緩衝液④ (400μg/ml BSA及び0.01% ドデシル硫酸ナトリウムを含有する5mM トリス塩酸、pH 7.4) 5mlで3回洗浄した。

【0212】膜成分が付着したGF/Bガラス繊維フィルターを、ピコフロー 4mlを含むミニプラスチックバイアルに移し、液体シンチレーションカウンター (アロカ社、LSC3500) にて放射活性を測定した。

【0213】<sup>3</sup>H-センクタイドの非特異的結合 (受容体以外の部位 (例えばフィルターなど) への結合) による放射活性を知るために、過剰量のセンクタイド (最終濃度: 10μM) を添加して試験を行い、放射活性を測定した。

【0214】被検薬物によるセンクタイド-受容体結合阻害率は、次式より求めた。

【0215】阻害率 (%) = [1 - (C - A) / (B - A)] × 100

A: 非特異的結合による放射活性

B: 被検薬物を添加せずに行った試験における放射活性

C: 被検薬物を添加した試験における放射活性。

【0216】

【試験例6】薬物代謝に対する安定性試験

20mg/mlのヒト肝ミクロソーム (International Institute for the Advancement of Medicineから入手) 画分 18μlをエッペンドルフ遠心管に加え、更に、β-ニコチンアデニンジヌクレオチドリン酸 (β-NADP)、D-グルコース-6-リン酸、D-グルコース-6-リン酸脱水素酵素及び塩化マグネシウムを含有するリン酸緩衝液 (pH 7.4) 870μlを加え、37℃で3分間インキュベーションした。

【0217】この混合液に、被験化合物の溶液 30μlを加えることにより、反応を開始した。

【0218】尚、この反応液において、ヒト肝ミクロソームのタンパク質濃度は0.4mg/ml、β-NADPの濃度は1mM、D-グルコース-6-リン酸の濃度は10mM/ml、D-グルコース-6-リン酸脱水素酵素の濃度は1unit/ml、塩化マグネシウムの濃度は5mM、リン酸 (リン酸緩衝液由来) の濃度は100mMである。

【0219】反応開始直後 (0分後) 及び、反応開始から3分後、5分後、10分後、30分後及び60分後に、100μlの反応液をとり、これを、内部標準物質のメタノール溶液を入れたチューブに加えることにより反応を停止した。これを15,000rpmで5分間遠心分離し、得られた上清を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により分析した。

【0220】これとは別に、6μlのヒト肝ミクロソ-

ム画分(20mg/ml)をエッペンドルフ遠心管にとり、これに、D-グルコース-6-リン酸脱水素酵素(終濃度:1unit/ml)及び塩化マグネシウム(終濃度:5mM)を含有するリン酸緩衝液(pH7.4、終濃度:100mM) 290 $\mu$ l、及び、被験化合物の溶液 10 $\mu$ lを加えて攪拌した。得られた混合液について、上記反応液と同様に処理した後、HPLCで分析し、測定結果から検量線を作成した。

【0221】この検量線に基づき、反応開始直後(0分後)及び、反応開始から3分後、5分後、10分後、30分後及び60分後における、被験化合物の濃度を求め、代謝に対する安定性の指標とした。

【0222】HPLCは以下の条件で行なった

<測定条件>

カラム : L-column ODS(4.6 $\times$ 250mm)((財)化学品検査協会)

カラム温度:40 $^{\circ}$ C

溶離液 : 50%アセトニトリル/10mMリン酸緩衝液(pH\*

\*7.4)

流速 : 1ml/min

波長 : 215nm

注入量 : 50 $\mu$ l。

【0223】本発明の化合物は、NK<sub>1</sub>受容体、NK<sub>2</sub>受容体及びNK<sub>3</sub>受容体に対して優れた拮抗作用を示し、更に、薬物代謝に対して高い安定性を示した。

【0224】

【発明の効果】本発明の一般式(I)を有する化合物は、NK<sub>1</sub>受容体、NK<sub>2</sub>受容体及びNK<sub>3</sub>受容体のすべてに対して優れた拮抗作用を示し、経口吸収性が高く、更に、体内動態が優れているので医薬(タキキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤)として有用であり、特に、呼吸器疾患(例えば、慢性閉塞性肺疾患、喘息及び/又は気管支炎);アレルギー疾患(例えば、鼻炎);尿失禁;及び潰瘍性大腸炎の予防剤又は治療剤として用いることができる。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

ターマコード(参考)

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/00

11/06

11/06

13/02

13/02

27/16

27/16

37/08

37/08

43/00

43/00

1 1 1

1 1 1

C 0 7 D 413/06

C 0 7 D 413/06

495/10

495/10

498/10

498/10

S

// C.0 7 D 401/14

401/14

(72)発明者 山口 武

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

Fターム(参考) 4C063 AA03 BB03 CC47 CC54 DD03

DD04 EE01

4C065 AA16 BB09 CC01 DD02 EE02

HH01 JJ01 LL04 LL05 PP10

PP16

4C071 AA04 AA07 BB01 BB05 CC01

CC21 EE13 FF06 JJ04 JJ05

LL01

4C072 AA04 BB02 CC01 CC02 CC11

CC16 EE06 FF07 GG07 HH04

UU01

4C086 AA01 AA02 AA03 BB02 BC07

BC21 BC62 BC72 BC73 MA01

MA04 MA35 MA37 MA52 NA14

ZA34 ZA59 ZA81 ZB13 ZC42